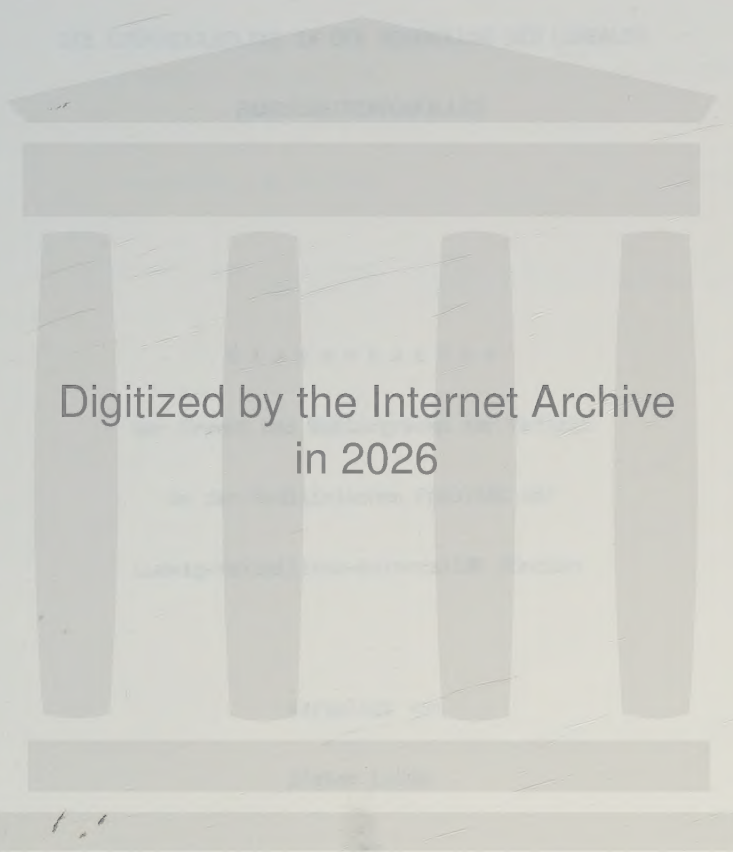


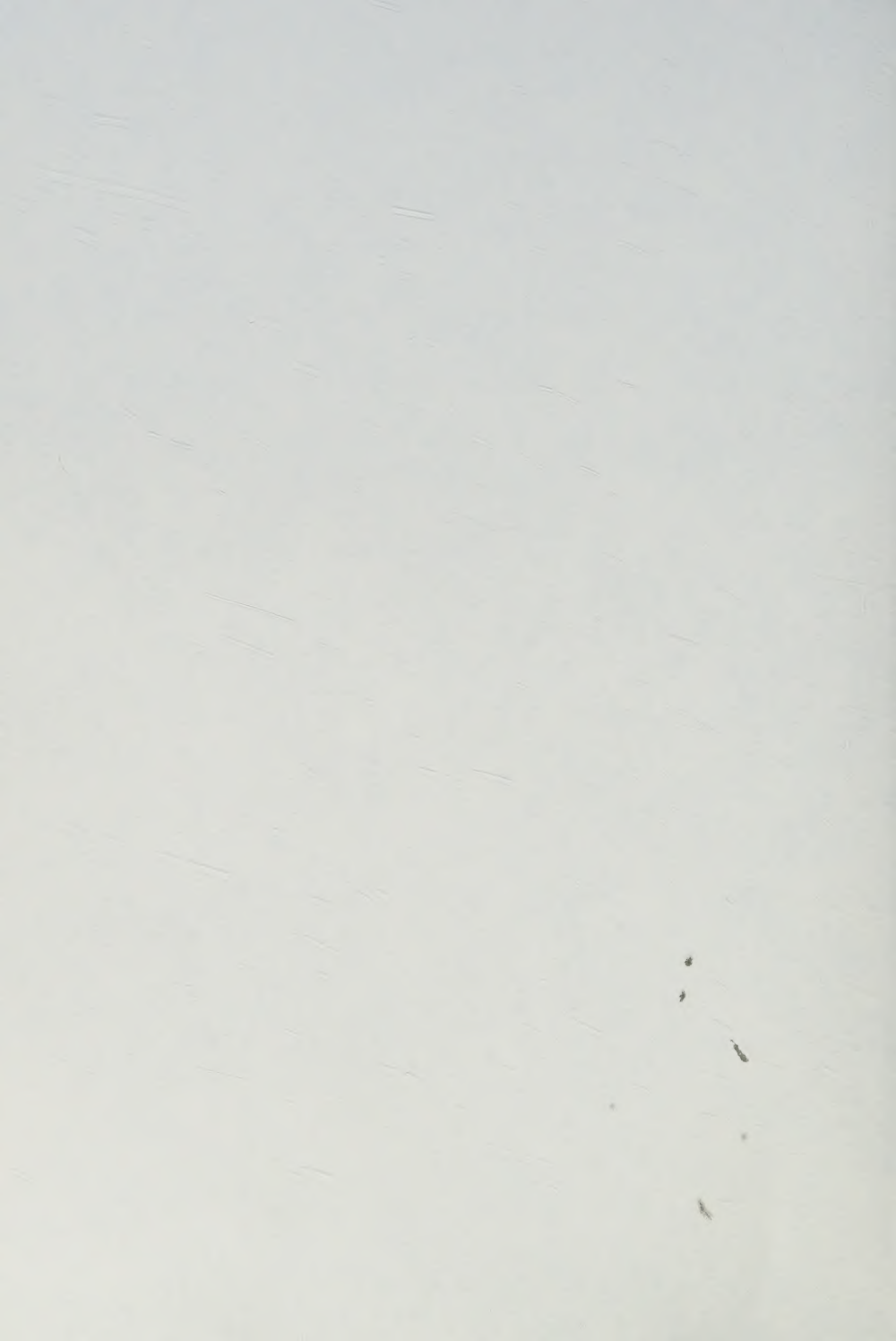
**DIE CHEMONUCLEOLYSE IN DER
BEHANDLUNG DES LUMBALLEN
BANDSCHEIBENVORFALLES**

Dieter Laude



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554616_0019



Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. F. Marguth

DIE CHEMONUCLEOLYSE IN DER BEHANDLUNG DES LUMBALEN

BANDSCHEIBENVORFALLES

D i s s e r t a t i o n

zur Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dieter Laude

aus

Frankfurt/Main

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

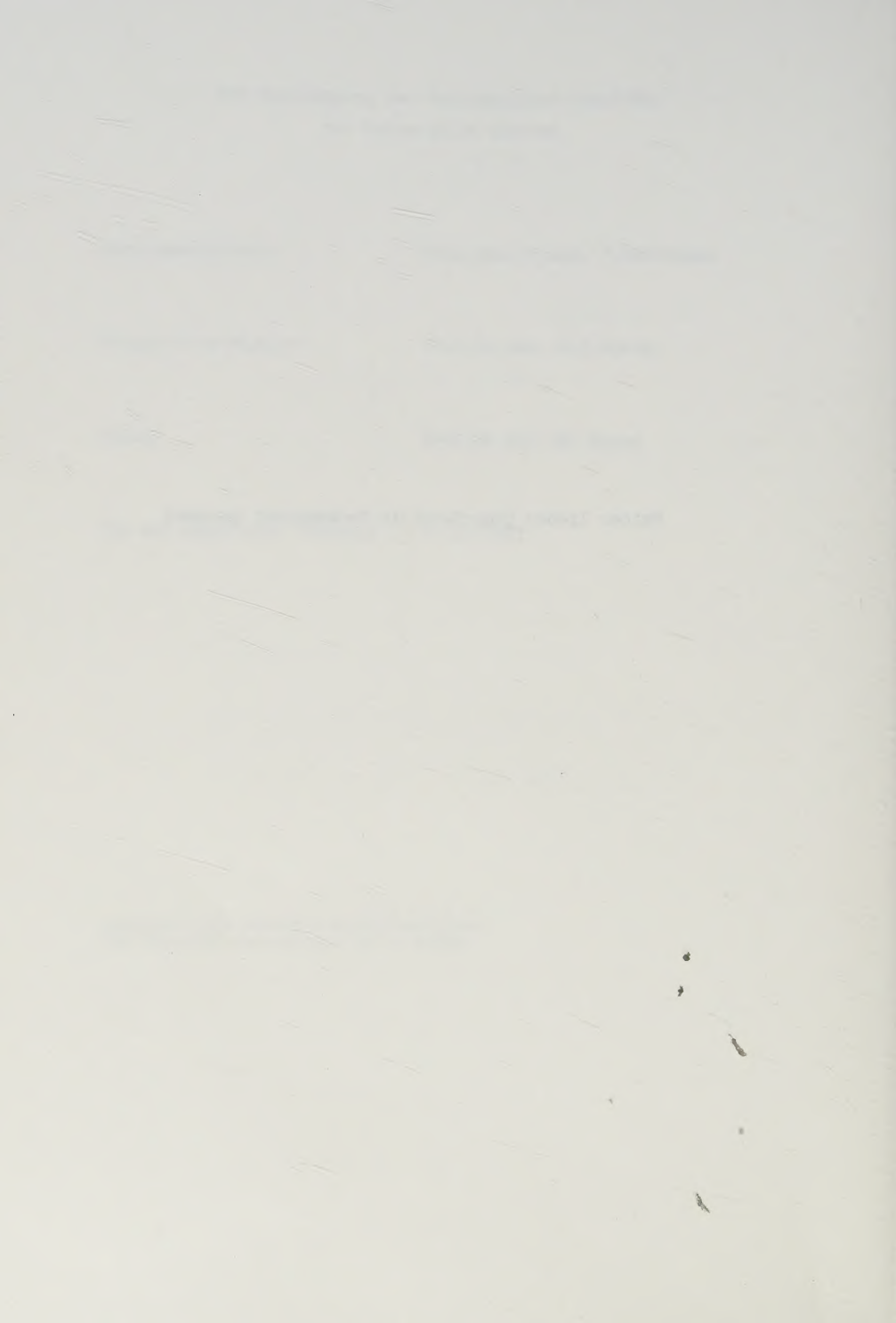
Berichterstatter: Priv.Doz.Dr.med. P.Schmiedek

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. C.J.Wirth

Dekan: Prof.Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.02.1987

Meiner lieben Frau Hansi in Dankbarkeit gewidmet

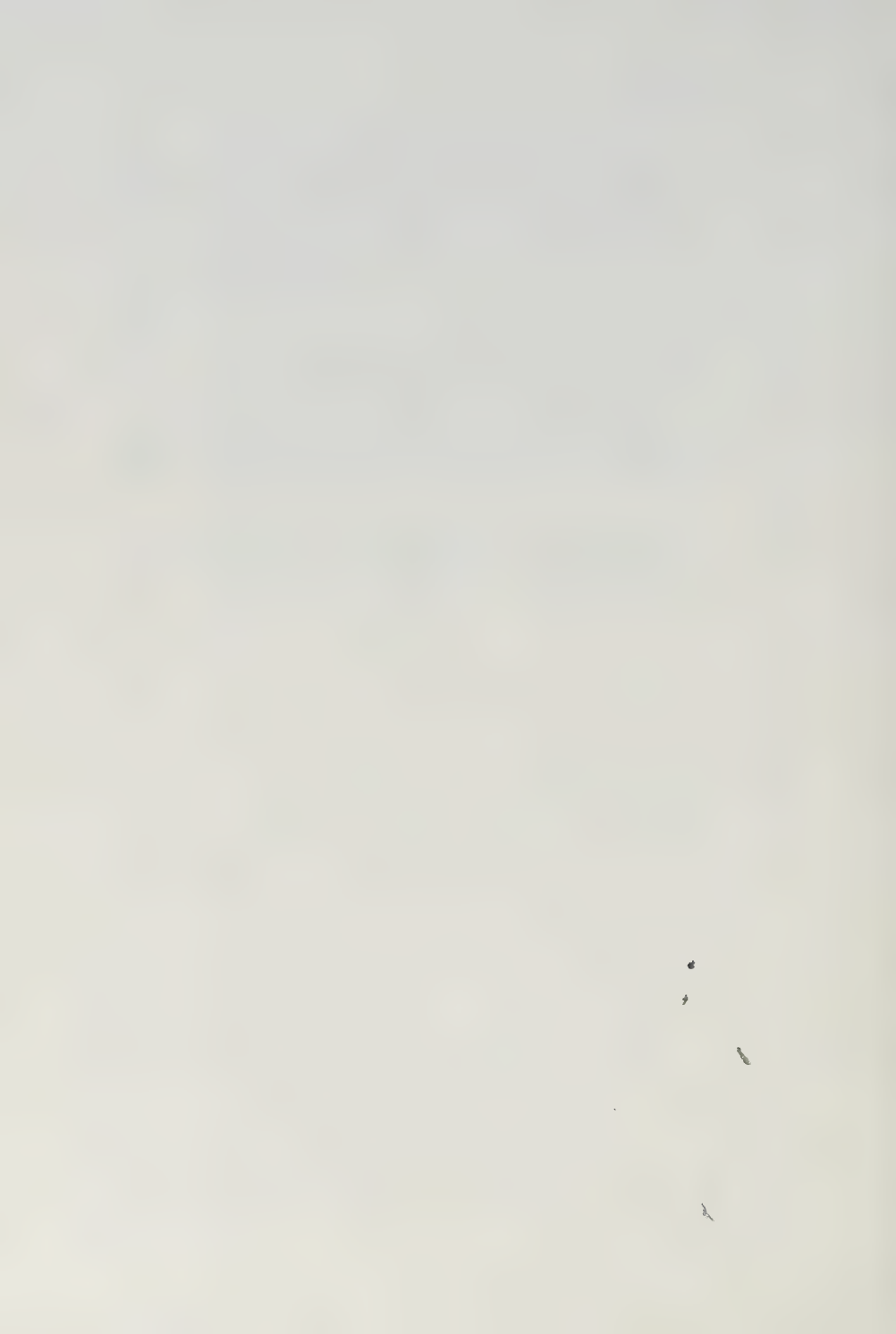


INHALTSVERZEICHNIS

1.	Zielsetzung der Arbeit.....	4
2.	Einleitung und Historisches.....	5
3.	Patientengut und Methodik.....	8
3.1	Kriterien bei der Patientenauswahl.....	8
3.2	Präoperativ durchgeführte Diagnostik.....	10
3.3	Vor der Chemonucleolyse bestehende Beschwerden bzw. neurologische Ausfälle.....	11
3.4	Praktische Durchführung der Chemonucleolyse.....	12
3.5	Behandelte Zwischenwirbelräume.....	14
3.6	Beurteilung des Behandlungsergebnisses.....	15
3.6.1	Fragebögen.....	15
3.6.2	Nachuntersuchung.....	19
3.6.3	Klassifizierung des Behandlungserfolges.....	20
4.	Ergebnisse.....	22
4.1	zeitlicher Verlauf der Beschwerden nach Chemonucleolyse.....	23
4.2	Charakterisierung der Beschwerdegruppen.....	27
4.3	Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit von vorbestehenden Beschwerden.....	29
4.3.1	Patienten mit reinen Lumbalgien.....	30
4.3.2	Patienten mit Lumboischialgien ohne neurologische Ausfälle.....	31
4.3.3	Patienten mit sensiblen Ausfällen.....	32
4.3.4	Patienten mit Paresen vor Chemonucleolyse.....	35
4.3.5	Erfolge der Chemonucleolyse in Abhängigkeit von der Dauer der vorbestehenden Beschwerden.....	37
4.3.6	Altersabhängigkeit des Erfolges nach Chemonucleo- lyse.....	38
4.3.7	Ergebnisse nach Chemonucleolyse in zwei Band- scheibenhöhen.....	41

4.3.8	Dauer der Arbeitsfähigkeit nach Chemonucleolyse.....	42
4.3.9	Ergebnisse der Chemonucleolyse bei Ärzten.....	43
4.4	Mißerfolge der Chemonucleolyse.....	43
4.4.1	Altersverteilung und Zeitdauer zwischen Chemonucleo- lyse-Operation bei den operierten Patienten.....	44
4.4.2	Intraoperativer Befund.....	46
4.4.3	Aktuelle Beschwerden der operierten Patienten.....	47
4.4.4	Beschwerden nach Bandscheibenoperation in Abhängig- keit vom intraoperativen Befund.....	47
4.4.5	Fehldiagnose als Ursache des Versagens der Chemo- nucleolyse.....	49
4.4.6	Patienten mit anhaltenden Beschwerden nach Chemo- nucleolyse.....	50
4.5	Aufgetretene Komplikationen.....	51
4.5.1	Allergische und entzündliche Komplikationen.....	51
4.5.2	Neurologische Komplikationen.....	52
5.	Diskussion der Ergebnisse.....	55
5.1	Wirkungsweise des Chymopapains.....	55
5.2	Indikationen zur Chemonucleolyse.....	58
5.3	Kontraindikationen zur Chemonucleolyse.....	59
5.4	Probleme bei der Indikationsstellung und der Wahl des Anaesthesieverfahrens zur Chemonucleolyse sowie Darstellung der Risiken und Komplikationen dieses Behandlungsverfahrens.....	62
5.4.1	Stellenwert der bildgebenden Untersuchungsverfahren bei der Indikation zur Chemonucleolyse.....	62
5.4.2	Wahl des Anaesthesieverfahrens bei der Chemonucleo- lyse.....	64
5.4.3	Risiken und Komplikationen der Chemonucleolyse.....	66
5.5	Gegenüberstellung von eigenen Ergebnissen der Chemonucleolyse zu den Ergebnissen anderer Autoren..	76
5.5.1	Chemonucleolyse-Serien anderer Untersucher.....	76
5.5.2	Die Chymopapain/Placebo-Doppelblindstudien.....	80
5.5.3	Abhängigkeit des Erfolges der Chemonucleolyse vom Geschlecht.....	83

5.5.4	Abhängigkeit des Erfolges der Chemonucleolyse vom Alter der Patienten.....	84
5.5.5	Ergebnisse der Chemonucleolyse in mehreren Bandscheibenhöhen.....	85
5.5.6	Rückbildung neurologischer Defizite nach Chemonucleolyse.....	87
5.5.7	Intraoperativer Befund bei Bandscheibenoperation nach erfolgloser Chemonucleolyse.....	89
5.6	Gegenüberstellung von Chemonucleolyse und offener Bandscheiben-Op.....	93
5.7	Komplikationen nach Bandscheibenoperation.....	95
6.	Zusammenfassung - Stellenwert der Chemonucleolyse in der Behandlung des lumbalen Bandscheibenvorfalles.....	97
8.	Literatur.....	103
9.	Danksagung.....	
10.	Lebenslauf.....	



1. Zielsetzung der Arbeit

Anhand einer Serie von 100 Patienten die im Zeitraum von November 1983 bis April 1985 in unserer Klinik dem Verfahren der Chemonucleolyse unterzogen wurden, soll die Erfolgsrate dieser Behandlungsform des lumbalen Bandscheibenvorfalles erarbeitet werden. Hierbei werden sowohl subjektive Kriterien wie Besserung der Schmerzen und der möglichen körperlichen Aktivität als auch Besserung oder Persistenz objektivierbarer neurologischer Ausfälle analysiert und eine Gruppenzuordnung in Anlehnung an die Bewertungsskala von Mc NAB (46) durchgeführt.

Bes Weiteren wird das Behandlungsergebnis in Abhängigkeit von bestimmten vorbestehenden Kriterien wie Alter, neurologische Ausfälle oder Zeitdauer der vorausgehenden Beschwerden dargestellt.

In der Diskussion werden die Ergebnisse anderer Anwender der Chemonucleolyse dargestellt und auch auf weitere Behandlungsverfahren des lumbalen Bandscheibenvorfalles eingegangen wie offene Bandscheibenoperation und konservative Therapie.

Auch weitere wichtige Fragestellungen wie Selektion der Patienten und Möglichkeiten zur Vermeidung von Komplikationen der Chemonucleolyse werden behandelt.

In der Zusammenfassung soll schließlich der Versuch gemacht werden, den Stellenwert der Chemonucleolyse in der aktuellen Therapie lumbaler Bandscheibenvorfälle aufzuzeigen und Vorschläge zur weiteren Optimierung des Behandlungsverfahrens zu erarbeiten.

2. Einleitung und Historisches

Chymopapain ist eines der im Latex der tropischen Frucht *Carica papaya* enthaltenen proteolytischen Enzyme. Erstmals 1941 wurde es von JANSEN und Mitarbeiter gereinigt und beschrieben (JANSEN, 36). Die eiweißlösende Eigenschaft des rohen Papayalates war jedoch bereits den Ureinwohnern Polynesiens bekannt, welche diesen zur Reinigung von Wunden und Ekzemen verwendeten sowie ihre Fleischgerichte durch Zusatz von Blättern der Papayafrucht zarter machten (BROCK, 7; McCULLOCH, 46). Seine wesentliche Wirkung entfaltet dieses unspezifische proteolytische Enzym an den Peptidbindungen langer Mucopolysaccharidketten, welche es durch Hydrolyse zerlegt.

Die spezifische Wirkung von Chymopapain auf die Knorpelgrundsubstanz wurde erstmals 1955 von dem Pathologen L. THOMAS in New York beobachtet, welcher die Behandlungsmöglichkeiten bei einer allergischen Reaktion des Kaninchens studierte mit Ausfall von Protein in den Nierentubuli.

Er versuchte durch Injektion von verschiedenen proteolytischen Enzymen die Menge von zirkulierendem Protein im Serum zu reduzieren. Dies führte in aller Regel zu einem Verlust der Versuchstiere. Unter anderem verwendete er auch ungereinigtes Papain, welches einen erstaunlichen Effekt bei den Tieren bewirkte. Einige Stunden nach der Injektion hingen die Ohren der Versuchstiere schlaff herab. Er beobachtete weiterhin, daß es sich hierbei um ein reversibles Phänomen handelte. Die Kaninchenohren richteten sich nach einigen Tagen wieder auf.

In Abhängigkeit von der injizierten Dosis schien das Papain auch auf andere Knorpel des Körpers erweichend zu wirken. Bei größeren Mengen kam es zum Erstickungstod der Tiere durch Kollaps der Trachealringe. Die Ergebnisse seiner Untersuchungen wurden 1956 veröffentlicht (89, THOMAS).

L. SMITH griff diese Beobachtung 1959 auf, wobei er die beobachtete Wirkung auf Knorpelgewebe durch lokale Injektion in die Bandscheibe von Kaninchen anwandte, bereits unter dem

Gedanken, daß sich hier möglicherweise eine Behandlungsform des Bandscheibenvorfalles ergeben könne (SMITH,78).

Unabhängig von SMITH veröffentlichte ebenfalls 1959 K. HIRSCH eine Arbeit über die Behandlung von Lumbalgien, wobei er die Möglichkeit der Anwendung eines chondrolytischen Enzyms bei der Behandlung des Bandscheibenvorfalles diskutierte (HIRSCH, 35).

Schließlich fand sich 1961 eine Arbeitsgruppe um L. SMITH zusammen, bestehend aus P.J. GARVIN, R.M. GESSLER, zwei Pharmakologen, sowie Prof. R.JENNINGS, einem Pathologen und I.STERN, einem Biochemiker. Es wurden eine große Anzahl von verschiedenen proteolytischen Enzymen getestet, wobei sich zeigte, daß Chymopapain zum Einen nach Injektion in eine Bandscheibe fast ausschließlich seine Wirkung auf den Nucleus pulposus entfaltet, während der Anulus fibrosus intakt bleibt. Zum anderen schien Chymopapain die bei weitem geringste Toxizität nach intravenöser Injektion zu besitzen.

Bei weiteren Untersuchungen wurde Chymopapain epidural injiziert, wobei sich auch nach hohen Dosen kein Effekt an der Dura zeigte. Bei Testung eines Nerv-Muskelpräparates konnte keine Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit bei einem Bad in Chymopapain gesehen werden. Lediglich bei intrathekalen Gabe traten Subarachnoidalblutungen durch Auflösen der Wand von Kapillaren auf, welche zum Teil aus Mucoproteinen besteht. Diese Blutungen traten jedoch erst bei der intrathekalen Injektion von einer 10-20-fachen Menge auf, welche zur Auflösung des Nucleus pulposus der Bandscheibe erforderlich ist.

Die Ergebnisse dieser Vorstudien wurden später in verschiedenen Arbeiten veröffentlicht (GARVIN,23; GESSLER, 24; STERN, 84). Im Juli 1963 führte schließlich L.SMITH die erste Injektion von Chymopapain in eine menschliche Bandscheibe durch (SMITH, 115). Erste Ergebnisse bei einer Gruppe von 50 Patienten waren vielversprechend, bei 34 Patienten trat eine gute Besserung, bei 5 eine leichte Besserung der Beschwerden ein und nur ein Patient hatte unverändert Beschwerden (SMITH, 80).

In der Folgezeit wurde das Verfahren nach Zulassung durch die FDA an vielen Kliniken bei insgesamt 16.000 Patienten angewandt. Bei dieser ersten breiten klinischen Anwendung des Chymopapains fand man eine Erfolgsrate von 50-80 %. Trotz der von vielen Untersuchern bestätigten Wirksamkeit der Chemonukleolyse blieb dieses Verfahren nicht unwidersprochen. Insbesondere wurde kritisiert, daß die Wirksamkeit nicht mit einer Studie unter strengen Kriterien, d.h. prospektiv und doppelblind bewiesen sei. Eine solche Studie wurde im Jahre 1975 durchgeführt (SWETSCHENAU, 76). Hierbei fand sich in der Gruppe der mit Chymopapain behandelten Patienten in 58 % der Fälle eine Besserung, in der Gruppe der mit dem Placebo behandelten Patienten in 49 % der Fälle eine Besserung. Eine signifikante Wirksamkeit von Chymopapain ergab sich nicht. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde 1975 die Zulassung für Chymopapain von der FDA zurückgezogen. Die Studie war jedoch in vielen Punkten anfechtbar und die Notwendigkeit zu einer erneuten multizentrischen randomisierten Doppelblindstudie ohne methodische Unzulänglichkeiten war offenbar.

Eine solche wurde schließlich 1980 mit 108 Patienten von JAVID (39) durchgeführt. Bei 53 mit Placebo behandelten Patienten bestanden 31 Therapieversager, bei 55 mit Chymopapain behandelten Patienten bestanden nur 15 Therapieversager.

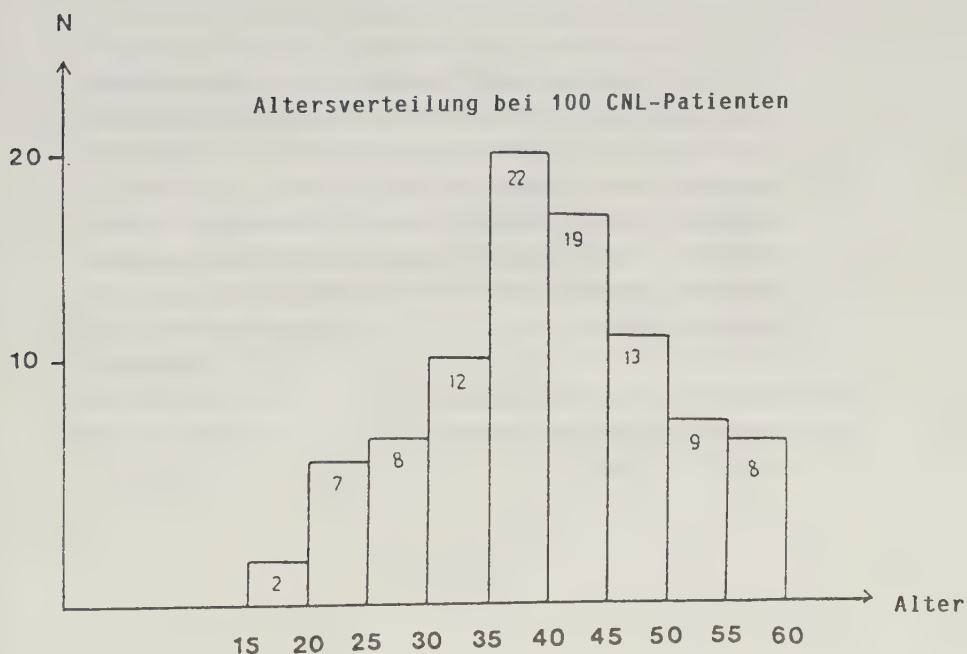
Aufgrund dieser überzeugenden Ergebnisse wurde im November 1982 Chymopapain von der FDA erneut zugelassen. In der Bundesrepublik wurden erste Versuche in der Behandlung mit Chymopapain 1970 durchgeführt, wobei schlechte Ergebnisse zu einem Abbruch weiterer Anwendungen führten. Erst seit 1983 wurde das Verfahren der Chemonukleolyse hierzulande breiter angewandt. Weltweit wurden bislang ungefähr 150 000 Patienten der Behandlung mit Chymopapain unterzogen.

3. Patientengut und Methodik

3.1 Kriterien bei der Patientenauswahl

Im Zeitraum von November 1983 bis April 1985 wurden in unserer Klinik 42 Frauen und 58 Männer dem Verfahren der Chemonucleolyse unterzogen.

Das mittlere Alter betrug 39,9 Jahre (18-61 Jahre). Die Altersverteilung ist der Abbildung 1 zu entnehmen.



Bei der Indikationsstellung zur Chemonucleolyse wurde nach folgenden Kriterien vorgegangen:

1. Der Patient sollte unter einem monoradikulären Wurzelkompressionssyndrom mit oder ohne begleitende segmentale neurologische Ausfälle leiden.
2. Eine suffiziente konservative Therapie sollte bereits durchgeführt sein, wobei unter stationären Bedingungen eine Erfolglosigkeit über mindestens 4 Wochen, unter ambulanten Bedingungen eine Erfolglosigkeit der Behandlung über mindestens 3 Monate gefordert wurde.
3. Bei der neuroradiologischen Diagnostik sollte ein bezüglich Höhe und Seitenlokalisation mit der Klinik korrelierender nicht sequestrierter Bandscheibenvorfall nachgewiesen sein.
4. Patienten unter 18 Jahren und über 60 Jahren, Patienten mit schweren internistischen Begleiterkrankungen sowie Patienten mit schnell progredienten neurologischen Ausfällen oder mit einer Caudasyndromatik wurden von der Maßnahme ausgeschlossen.

Zur ausführlicheren Darstellung der Indikation zur Chemonucleolyse verweisen wir auf die Diskussion.

3.2 Präoperativ durchgeführte Diagnostik:

Bei 93 Patienten wurde vor Durchführung der Chemonucleolyse eine spinale Computertomographie der unteren LWS durchgeführt.

Bei 18 Patienten erfolgte vor der Chemonucleolyse eine lumbale Myelographie.

Bei 11 Patienten wurde beide Untersuchungen durchgeführt. Bei 63 Patienten lag eine Elektromyographie vor. Hierbei fanden sich bei 33 Patienten Zeichen aktiver oder chronischer Denervierung in einem dem computeromographischen oder myelographischen Befund entsprechendem Myotom vor.

Tabelle 1

Präoperative Diagnostik bei 100 Patienten

	N
spinale Computertomographie (CT)	93
Myelographie	18
CT und Myelographie	11
EMG	63

3.3 Vor der Chemonucleolyse bestehende Beschwerden bzw. neurologische Ausfälle:

Von den 100 chemonucleolysierten Patienten hatten lediglich 4 Patienten ausschließlich Lumbalgien.

96 Patienten litten unter Lumboischialgien.

43 Patienten hatten Lumboischialgien ohne begleitende neurologische Ausfälle.

25 Patienten litten unter Lumboischialgien mit Sensibilitätsausfällen.

Bei 3 Patienten bestanden Lumboischialgien mit Paresen ohne Sensibilitätsstörungen und 22 Patienten hatten Lumboischialgien mit begleitenden Sensibilitätsstörungen und motorischen Ausfällen.

Tabelle 2

Vor der Chemonucleolyse bestehende Beschwerden bzw. neurologische Ausfälle

=====

1) Lumbalgien	4 Patienten
2) Lumboischialgien	96 Patienten

hiervon ohne neurologische Ausfälle	46 Patienten
mit Sensibilitätsausfällen	25 Patienten
mit Sensibilitätsausfällen und Paresen	22 Patienten
mit Paresen ohne Sensibilitätsausfälle	3 Patienten

=====

3.4 Praktische Durchführung der Chemonucleolyse

Die Technik der Chemonucleolyse ist heute weitgehend standardisiert. Es wird ausschließlich der dorso- oder posterolaterale Zugang angewandt. Hierdurch ist gewährleistet, daß der subdurale Raum mit Sicherheit von der Injektionsnadel nicht tangiert wird. In unserer Klinik wurde außerdem die Chemonucleolyse ausschließlich in kombinierter Allgemeinnarkose mit endotrachealer Intubation durchgeführt. Nachdem die Maßnahme oft recht schmerzhaft ist und auch willkürliche Bewegungen des Patienten erschwert schien uns dies erforderlich.

Eine halbe Stunde vor der Injektion erhielten alle Patienten 1 ml/kg Körpergewicht Fenistil i.v. sowie 2 Amp. Tagamet.

An üblicherweise in Linksseitenlage gelagerten Patienten mit in 90 Grad Stellung angewinkelten Beinen und Unterstützung der Lende zum Vermeiden einer Skoliose wird in der Höhe des Beckenkammes ca. 10 - 12cm von der Rückenmitte entfernt mit der Nadel eingegangen und diese in der Transversalebene sowie in einem Winkel von 45 - 60 Grad zur Sagittalebene in Richtung des Bandscheibenraumes LWK 4/5 vorgeschoben.

Zum Erreichen des lumbosakralen Bandscheibenraumes dient dieselbe Injektionstechnik, nur wird die Nadel um 30 Grad nach kaudal gerichtet.

Der Doppelnadeltechnik sollte generell der Vorzug gegeben werden, da hiermit ein Kontakt der in den Bandscheibenraum eingeführten Nadel mit der Haut vermieden werden kann. Hierbei wird zunächst eine äußere Führungskanüle (18 Gauge Lumbalpunktionsnadel) an den Anulus fibrosus herangeführt, ohne diesen zu penetrieren. Durch diese Führungskanüle wird eine zweite, längere und dünnere, evtl. am Ende leicht gekrümmte, zweite Nadel (22 Gauge) hindurch bis in den Nucleus pulposus vorgeschoben.

Wenn man sich im lateralen und anterior/posteriorem Strahlengang des Bildwandlers von der korrekten Lage der Nadelspitze im Zentrum der Bandscheibe überzeugt hat, erfolgt eventuell nach vorausgehender Diskographie die Injektion des Chymopapains.

Nach der Chemonucleolyse kam es bei den meisten Patienten zu

verstärkten Lumbalgien, die in aller Regel nach wenigen Tagen, seltener erst nach 2-3 Wochen abklingen.

Das Ausmaß dieser Beschwerden zeigt keine Korrelation zum endgültigen Behandlungsergebnis der Chemonucleolyse. Ihre Behandlung erfolgte medikamentös mit Analgetika und Myotonolytika sowie gelegentlich auch mit Cortison oder nichtsteroidalen Antirheumatika. Zunächst wurde Bettruhe eingehalten, die folgende Mobilisierung wurde durch die Schmerztoleranz limitiert.

Nach der Chemonucleolyse wurden alle Patienten im Durchschnitt 3,3 Tage stationär nachbehandelt (Streuung 2-10 Tage). Eine weiterführende Nachbehandlung nach der Entlassung erfolgte nicht.

Zwei bis vier Wochen nach der Chemonucleolyse wurden die Patienten entweder stationär oder ambulant nachuntersucht und bei anhaltenden Beschwerden die Indikation zur offenen Bandscheibenoperation gestellt. Generell wurde ein Mißerfolg der Chemonucleolyse angenommen, wenn progrediente neurologische Ausfälle bestanden oder die Beschwerden 4-6 Wochen nach der CNL keine Besserungstendenz zeigten.

3.5 Behandelte Zwischenwirbelräume

Entsprechend den Ergebnissen der präoperativen Diagnostik wurde die Chemonucleolyse bei 83 Patienten in einer Bandscheibenhöhe, bei 17 Patienten in zwei Bandscheibenhöhen vorgenommen.

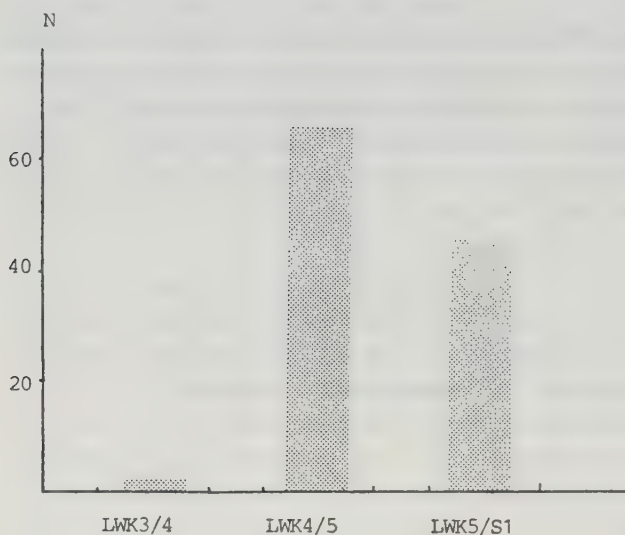
Die Aufteilung auf die verschiedenen Bandscheibenhöhen ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3

Behandelte Höhen bei 100 Chemonucleolyse-Patienten

	N
1 Höhe behandelt	83
LWK 3/4	1
LWK 4/5	50
LWK 5/S1	32
2 Höhen behandelt	17
LWK 4/5 + LWK 5/S1	15
LWK 3/4 + LWK 4/5	2

Abbildung 2



3.6 Beurteilung des Behandlungsergebnisses

3.6.1 Fragebögen

Zur Überprüfung der Behandlungsergebnisse wurde allen Patienten in regelmäßigen Zeitabständen (4 Wochen, 6 Monate sowie 1 Jahr nach Chemonucleolyse) ein Fragebogen zugesandt, auf dem die aktuellen Beschwerden angegeben wurden sowie Angaben zur jeweiligen Arbeitsfähigkeit zu machen waren.

Schließlich wurde allen Patienten ein Abschlußfragebogen zugesandt, auf dem detaillierte Angaben zur aktuellen Beschwerdesymptomatik, dem bisherigen Verlauf der Beschwerden, möglicherweise durchgeführter Behandlungsverfahren sowie der derzeitigen Arbeitsfähigkeit gemacht werden sollten. Desweiteren wurde jeder Patient gebeten, seine persönliche Einschätzung des Behandlungserfolges zu schildern sowie gefragt, ob er das Verfahren der Chemonucleolyse Bekannten mit ähnlichen Beschwerden weiterempfohlen habe.

Chemonucleolyse-Zwischenfragebogen

Bei Ihnen wurde vor 4 Wochen /6 Monaten/ 1 Jahr eine sogenannte Chemonucleolyse wegen eines Bandscheibenvorfalles durchgeführt. Streichen Sie bitte von den folgenden Fragen das an, was bei Ihnen zutrifft!

A - Wie würden Sie den Behandlungserfolg bezüglich der Schmerzen einstufen?

1. überhaupt keine Schmerzen mehr;
2. gelegentliche Schmerzen im Kreuz/ im Bein;
3. Besserung der Schmerzen, aber immer noch vorhanden;
4. keine Besserung der Beschwerden, Schmerzen wie vorher;

B - Wie steht es jetzt mit ihren körperlichen Aktivitäten;

1. voll belastungsfähig;
2. eingeschränkt, z.B.
3. keine Besserung, Zustand wie vor der Behandlung;

C - Gehen Sie Ihrem Beruf bzw. Ihrer früheren Beschäftigung wieder voll nach?

1. ja, seit wann?
2. nein, warum nicht?

D - Wurde bei Ihnen im Anschluss an die Behandlung noch eine zusätzliche Behandlung durchgeführt, z.B. Krankengymnastik oder Kur?

E - Haben Sie noch Anmerkungen zu der Behandlung, wenn ja, welche?

(Datum)

(Unterschrift)

Chemonucleolyse-Abschlußfragebogen

Name:..... Tel.Nr.:.....

Anschrift:

1. Wann wurde die Chemonucleolyse durchgeführt?.....

2. Sind Sie beschwerdefrei geworden? ja...../nein.....

3. Wenn ja, a) vollständig beschwerdefrei?

b) deutliche Besserung, jedoch noch gelegentlich
Kreuzschmerzen oder ausstrahlende Schmerzen ins
Bein?

zu 3 c) Schildern Sie bitte in kurzer Form ihre derzeiti-
gen Beschwerden (z.B. Schmerzen im Rücken oder im
Bein nach längerer Belastung)
.....
.....

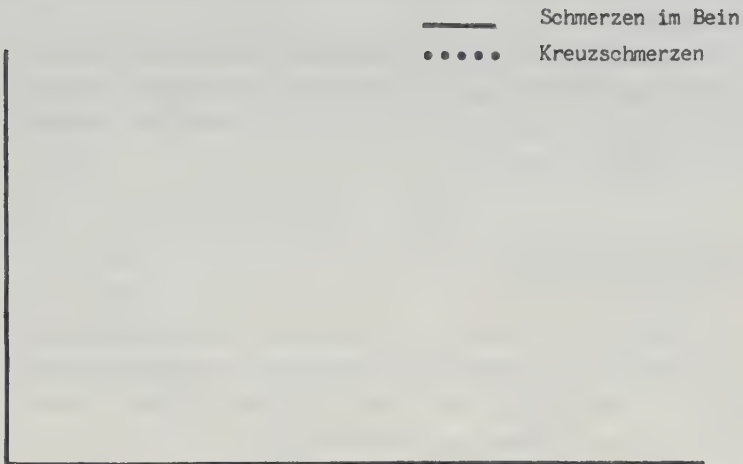
4. Wurde im Anschluß an die Behandlung eine Kur durchgeführt?
.....

5. Arbeiten Sie wieder in Ihrem alten Beruf? Wenn ja, seit wann?
.....

6. Sind Sie mit dem Behandlungsergebnis zufrieden und würden Sie
gegebenenfalls einem Bekannten mit ähnlichen Beschwerden die
Chemonucleolyse empfehlen?.....

7. Zeichnen Sie bitte - entsprechend dem Muster - getrennt für
Kreuzschmerzen und ausstrahlende Schmerzen ins Bein, den
Verlauf nach der Chemonucleolyse (OP) ein

starke Schmerzen



keine Schmerzen

4 Wochen

3 Monate

1 Jahr

8. Falls Sie nach der Chemonucleolyse nicht beschwerdefrei geworden sind, welche andere Behandlung wurde bei Ihnen durchgeführt?

Bandscheiben-Operation? Wann?.....

9 Wurden Sie nach der Operation beschwerdefrei?
ja...../ nein.....

10. Falls nein, schildern Sie bitte Ihre Beschwerden.....
.....
.....
.....

11. Haben Sie noch weitere Anmerkungen?

Dieser Abschlußfragebogen wurde uns von 60 Patienten beantwortet zurückgesandt.

Im Zeitraum von November 1985 - Januar 1986 wurden ca. 50 % der Patienten telefonisch nach ihren aktuellen Beschwerden befragt, hierunter waren auch alle Patienten, die den Abschlußfragebogen nicht zurückgesandt hatten.

3.6.2 Nachuntersuchung

Ein Großteil der Patienten, die entweder im Abschlußfragebogen oder bei der telefonischen Befragung keine befriedigende Besserung der Beschwerden nach Chemonucleolyse angaben, wurden schließlich im Zeitraum von November 85 - Januar 86 in der Neurochirurgischen Poliklinik nachuntersucht.

Insgesamt wurden von den 100 Patienten der Studie 55 Patienten in der Neurochirurgischen Poliklinik nachuntersucht, hiervon 22 mehrfach.

Zwei Patienten wurden zur Abklärung von anhaltenden Beschwerden stationär aufgenommen.

Eine Übersicht über die erfolgten Nachuntersuchungen sowie über die erfolgte Rücksendung der Fragebögen gibt die Tabelle 4 wieder.

Tabelle 4

Beantwortete Zwischenfragebögen:

=====	
	N
nach 4 Wochen	55 Patienten
nach 6 Monate	40 Patienten
nach 1 Jahr	34 Patienten

Abschlußfragebogen September 1985

60 Patienten

=====

Tabelle 5

Nachuntersuchungen der Patienten

=====	
	N
Nachuntersuchung in der NCH - Poliklinik	
einmal	33 Patienten
mehrmals	22 Patienten
Stationäre Nachuntersuchung	2 Patienten
=====	

3.6.3 Klassifizierung des Behandlungserfolges

Bei der Beurteilung des Therapieerfolges nach Chemonucleolyse kamen im wesentlichen zwei Kriterien zur Anwendung.

1. Die von den Patienten angegebene aktuelle Beschwerdesymptomatik.
2. Die Persistenz bzw. Rückbildung vorbestehender neurologischer Ausfälle.

Zur Klassifizierung der subjektiven Beschwerdesymptomatik ordneten wir die Patienten vier Gruppen zu (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6

Klassifizierung der Ergebnisse nach Chemonucleolyse

=====

- A Völlig beschwerdefrei
- B Geringe Restbeschwerden ohne Beeinträchtigung der Erwerbsfähigkeit, vollständige Rückbildung neurologischer Ausfälle
- C Anhaltende Beschwerden, die insgesamt jedoch als erträglich angesehen werden, noch bestehende neurologische Ausfälle
- D Beschwerden unverändert oder schlechter, anhaltende oder zunehmende neurologische Ausfälle.

=====

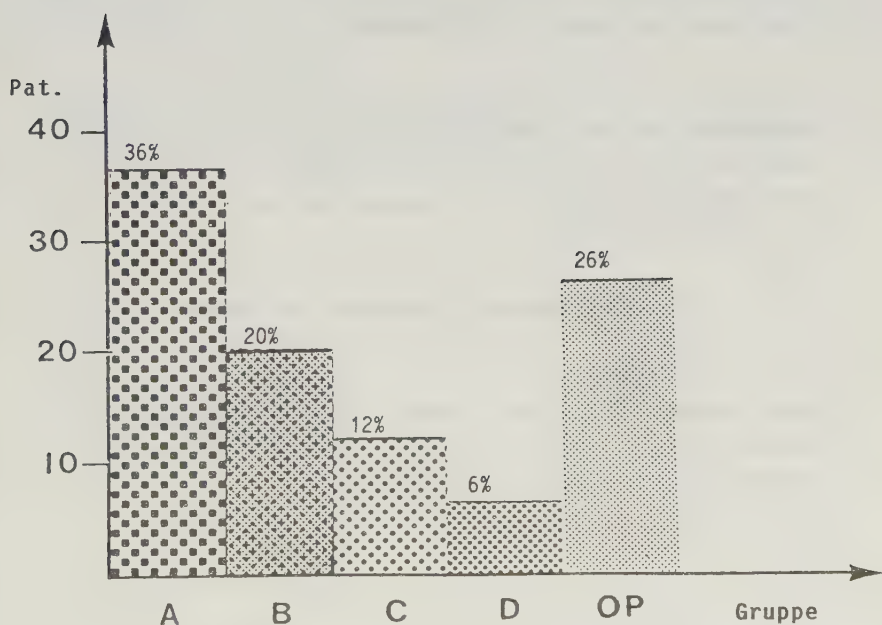
Objektive Beurteilungskriterien gingen insofern in obenstehende Klassifizierung mit ein, als Patienten mit nicht vollständig zurückgegangenen neurologischen Ausfällen automatisch der Gruppe C bzw. D zugeordnet wurden.

4. Ergebnisse

Nach der im Kapitel 3.6.3 (Tab.6) dargestellten Einteilung ergab sich in unserem Patientengut folgendes Ergebnis der Chemonucleolyse (Stand Januar 1986).

Abbildung 3

Ergebnisse der Chemonucleolyse (Stand Januar 1986)



Die durchschnittliche Beobachtungsdauer aller Patienten betrug 16 Monate (6-26 Monate).

Vom 15. November 1983 - 29. Januar 1986 mußten von den 100 Patienten der Studie 26 Patienten einer offenen Bandscheibenoperation unterzogen werden. Nachdem bei diesen Patienten die Chemonucleolyse als ein Mißerfolg betrachtet werden muß, werden sie im weiteren einer gesonderten Betrachtung unterzogen.

Faßt man die Gruppe A und B zusammen, so ergibt sich ein Prozentsatz von 56 % der Patienten, bei denen die Chemonucleolyse mit gutem Erfolg angewendet wurde. Zählt man noch die Gruppe C hinzu, bei der ein bedingter Erfolg der Behandlung vorliegt, so kann festgestellt werden, daß bei 68 % der von uns chemonucleolysierten Patienten eine Besserung bzw. völlige Rückbildung der Beschwerden eingetreten ist.

Die Gruppe D sowie die Patienten, bei welchen im Anschluß an die Chemonucleolyse eine offene Bandscheibenoperation durchgeführt wurde, entspricht einem Prozentsatz von 32 %.

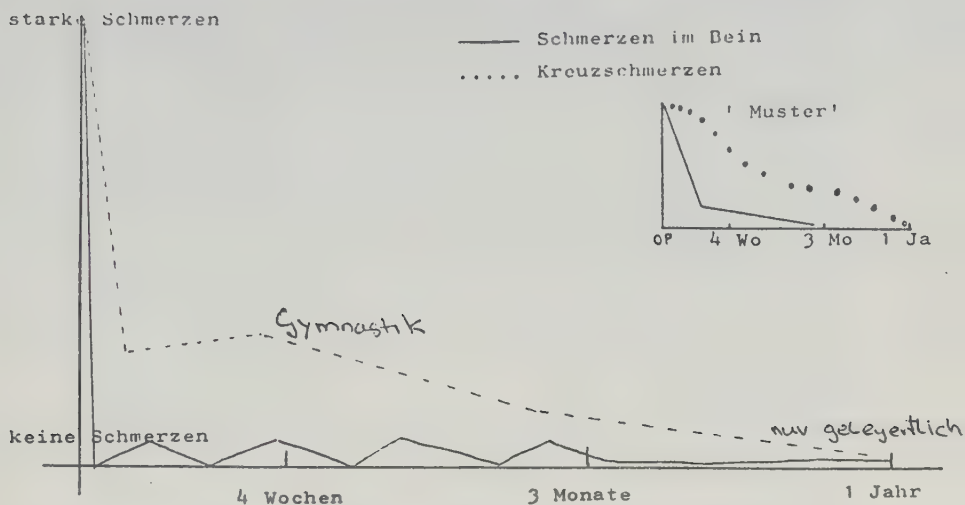
Hier liegt ein Mißerfolg der Chemonucleolyse vor.

4.1 Zeitlicher Verlauf der Beschwerden nach Chemonucleolyse

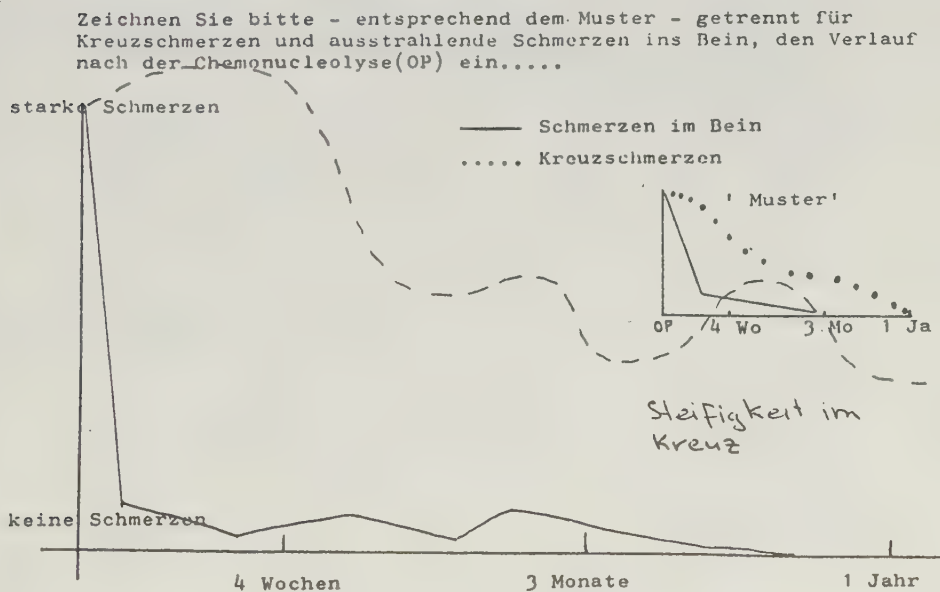
Bei der Durchsicht der von den Patienten uns zugesandten Abschlußfragebögen konnte man einige Prototypen von postoperativen Verläufen differenzieren. Im folgenden seien typische Verläufe graphisch wiedergegeben.

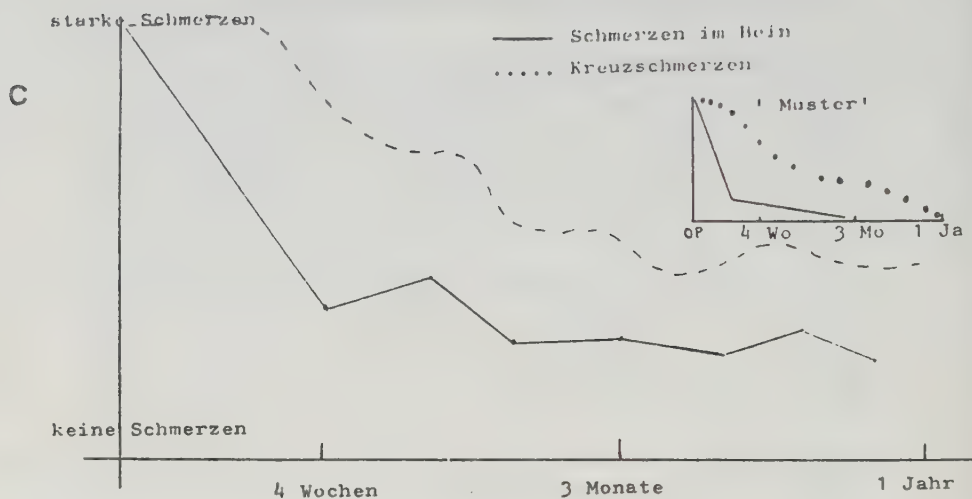
Typische Verläufe der Beschwerden nach Chemonucleolyse

A

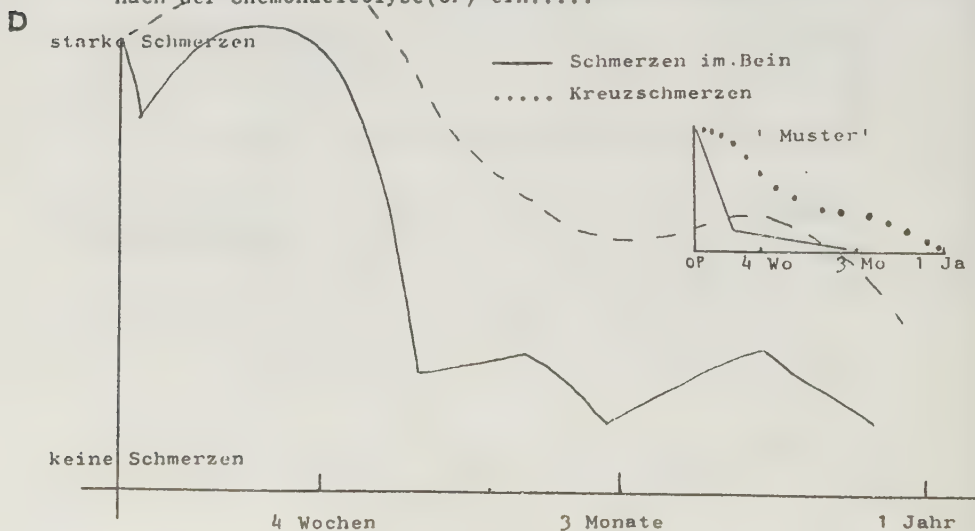


B





7) Zeichnen Sie bitte - entsprechend dem Muster - getrennt für Kreuzschmerzen und ausstrahlende Schmerzen ins Bein, den Verlauf nach der Chemonucleolyse(OP) ein.....



Das Diagramm A stellt sicherlich einen hervorragenden Therapieerfolg dar. Die Patienten waren kurz nach der Chemonucleolyse bereits weitgehend beschwerdefrei und konnten nach 2-3 Wochen ihre gewohnten Tätigkeiten wieder aufnehmen. Diese Verlaufsform beobachteten wir bei ca. 10 % der injizierten Patienten.

Im Diagramm B kommt eine häufige Beobachtung nach Durchführung einer Chemonucleolyse zur Darstellung. Die Patienten haben für ca. 4-6 Wochen nach Chemonucleolyse heftige Lumbalgien, die durchaus auch schlimmer als vor der Chemonucleolyse eingeschätzt werden. Die radikulären Schmerzen hingegen schwinden rasch. Nach einigen Wochen bis Monaten pendeln sich die Lumbalgien auf ein mittleres bis niedriges Niveau ein, wobei in der Regel ein ausgeprägt undulierender Verlauf der Intensität besteht. Zurück bleibt schließlich ein besonders morgens nach dem Aufstehen in Erscheinung tretendes steifes Gefühl im Rücken mit deutlich eingeschränkter Beweglichkeit in der LWS. Diese Verlaufsform beobachteten wir bei ca. 30 % unserer injizierten Patienten.

Die Diagramme C und D geben weitere mögliche Verlaufsformen wieder, wobei hier besonders häufig ein undulierender Verlauf von Lumbalgien auffällt, welche an Intensität die radikuläre Schmerzausstrahlung deutlich überwiegen. Es zeigt sich hier auch, daß eine deutliche Besserung der Beschwerden häufig erst nach 4-6 Wochen eintritt. Der Patient muß vor Durchführung der Chemonucleolyse auf diese verzögerte Besserung der Beschwerden mit initial sogar möglicher Zunahme hingewiesen werden.

Diese Verlaufsform wiesen auch ca. 30 % unserer Patienten auf, wobei ein Teil der Patienten mit nach Chemonucleolyse zunehmenden Beschwerden zu Beginn unserer Erfahrungen mit der Chemonucleolyse möglicherweise zu früh einer offenen Bandscheibenoperation unterzogen wurde.

4.2 Charakterisierung der Beschwerdegruppen

In der folgenden Aufstellung wurden die Patienten nach den aktuell bestehenden Beschwerden (Stand Januar 1986) in Gruppen dargestellt. Bei der Gruppeneinteilung wurde die im Abschnitt 3.6.3 aufgestellte Klassifizierung des Behandlungserfolges zugrundegelegt.

Tabelle 7

Charakterisierung der Beschwerdegruppen

Gruppe:	A	B	C	D	OP
Pat. insges.	36	20	12	6	26
Frauen	36%	40%	58%	66%	38,5%
Männer	64%	60%	42%	34%	61,5%
behandelte Höhe					
5/S1	16	6	1	1	7
4/5	17	12	5	3	14
3/4		1			
4/5 + 5/S1	2	1	6	2	4
3/4 + 4/5	1				1
Durchschnittsalter der Pat. in Jahren	35,4	39,25	42,5	44	41,6

Es fällt auf, daß Frauen in der Gruppe A nur mit 36 % vertreten sind, während sich die Gruppe D immerhin zu 2/3 aus Frauen besteht. Dem gegenüber wurden deutlich mehr Männer nach der Chemonucleolyse einer Bandscheibenoperation unterzogen. Es zeigt sich hier die schlechtere Erfolgsaussicht der Chemonucleolyse bei Frauen, die möglicherweise auf einen höheren Anteil von funktionellen Wirbelsäulenbeschwerden in dieser Gruppe zurückzuführen ist.

Wie zu erwarten war, ist das Durchschnittsalter in der Gruppe A deutlich niedriger als in der Gruppe D. Diese Beobachtung kann sicherlich mit einer höheren Wirksamkeit der Chemonucleolyse an der jüngeren Bandscheibe erklärt werden.

4.3 Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit von vorbestehenden Beschwerden

Teilt man die Patienten nach vorbestehenden Beschwerden ein, so erhält man folgendes Ergebnis:

Tabelle 8

Ergebnisse in Abhängigkeit von vorbestehenden Beschwerden

=====		
Beschwerden:	reine Lumbalgien	Lumboischialgien ohne neurologische Ausfälle

vor CNL	4	46

nach CNL a + b	4	26

nach CNL c		5

nach CNL d		3

nach CNL BS-OP		12

nach BS-OP a + b		6

nach BS-OP c		2

nach BS-OP d		3

Fortsetzung Tab.8

Beschwerden: Lumboischialgien mit Lumboischialgien mit
 Sensibilitätsstörungen Paresen

vor CNL	48	25
nach CNL zurück- gebildet	22*	16
nach CNL an- haltend	9	1
nach CNL BS-OP	15	8
nach BS-OP zurückgebildet	7	5
nach BS-OP an- haltend	8	3

* bei 2 Patienten keine Angabe

4.3.1 Patienten mit reinen Lumbalgien

Bei den 4 Patienten mit reinen Lumbalgien bestanden die Beschwerden bei Dreien lediglich einige Monate vor der CNL. Nur einer beklagte jahrelang vorbestehende Lumbalgien. Die Rückbildung der Beschwerden nach CNL erfolgte innerhalb von ein bis zwei Monaten. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 35 Jahre.

4.3.2 Patienten mit Lumboischialgien ohne neurologische Ausfälle

Unter den von uns mit der Chemonucleolyse behandelten Patienten fanden sich 46 bei welchen vor Durchführung der Chemonucleolyse Lumboischialgien ohne begleitende neurologische Ausfälle bestanden. Einen Überblick über die Ergebnisse nach der Chemonucleolyse ermittelt die Tabelle 9.

Tabelle 9

Patienten mit Lumboischialgien ohne begleitende neurologische Ausfälle vor Durchführung der Chemonucleolyse

=====			
Aktuelle Beschwerden bei den		A = 16 Pat.	} 67,4 %
nicht operierten Patienten	56,5 %	B = 10 Pat.	
		C = 5 Pat.	

		D = 3 Pat.	} 32,6 %
nach Chemonucleolyse BS-OP notwendig		= 12 Pat.	

nach Chemonucleolyse neurol. Ausfälle
aufgetreten

= 5 Pat.

Diese Patienten wurden alle einer Bandscheibenoperation unterzogen, wobei sich nur bei einem Patienten die neurologischen Ausfälle postoperativ zurückbildeten.

Aktuelle Beschwerden der operierten
Patienten:

A = 5 Pat.	} 50 %
B = 1 Pat.	
C = 3 Pat.	
D = 3 Pat.	

=====

Zwölf (entspricht 26%) der Patienten mit reinen Lumboischialgien vor Durchführung der CNL mußten später einer offenen Bandscheibenoperation unterzogen werden, hiervon 2 zweimal.

4.3.3 Patienten mit sensiblen Ausfällen

Bei 48 Patienten bestand vor Durchführung der Chemonucleolyse ein sensibles Defizit.

Bei knapp der Hälfte der Patienten (45,8 %) bildete sich die Sensibilitätsstörung nach der Chemonucleolyse zurück.

15 der Patienten mit Sensibilitätsstörungen mußten nach der Chemonucleolyse einer offenen Bandscheibenoperation unterzogen werden, wobei sich postoperativ bei 6 Patienten eine Rückbildung der Sensibilitätsstörung einstellte.

Bei 2 Patienten trat nach der Chemonucleolyse eine Sensibilitätsstörung neu auf.

Beide wurden einer Bandscheibenoperation unterzogen, wobei sich jedoch keine Rückbildung der Sensibilitätsstörung einstellte. Bei einem dieser Patienten stellte sich bei einer elektrophysiologischen Diagnostik das Vorliegen einer Polyneuropathie heraus. Bei dem anderen muß das Vorliegen eines subligamentären Bandscheibensequesters für das Auftreten der Sensibilitätsstörung verantwortlich gemacht werden.

Tabelle 10

Patienten mit sensiblen Ausfällen vor Durchführung der Chemonucleolyse

=====	
	N = 48
Rückbildung der Sensibilitätsstörungen nach CNL	22 Pat. = 45,8%

keine Angaben	2 Pat.

nach CNL anhaltende Sensibilitätsstörungen	9 Pat. = 19%

nach CNL Bandscheibenoperation	15 Pat.

postoperat. Rückbildung der Sensibilitätsstör.	6 Pat.

postoperat. Besserung der Sensibilitätsstör.	1 Pat.

nach Bandscheibenoperation anhaltende Sens.stör.	8 Pat.

nach CNL neu aufgetretene Sensibilitätsstör.	2 Pat.
=====	

(beide wurden einer Bandscheibenoperation unterzogen, wobei keine Rückbildung der Sensibilitätsstörungen postoperativ eintrat).

Untersucht man die Rückbildung vorbestehender Sensibilitätsausfälle in Abhängigkeit von der Zeitdauer welche diese vor der Chemonucleolyse bestanden haben, so ergibt sich kein direkter Zusammenhang.

69 % der Patienten hatten bis zu 3 Monaten vor der Chemonucleolyse Sensibilitätsausfälle. Bei 40 % dieser Patienten waren die Sensibilitätsstörungen anhaltend.

Bei 19 % bestanden die Sensibilitätsstörungen bis zu 6 Monaten

vor der Chemonucleolyse an. Hiervon wurde bei nur 22 % keine Rückbildung der Sensibilitätsstörungen beobachtet.

Bei den Patienten mit noch länger vorbestehenden Sensibilitätsstörungen konnte aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage gemacht werden.

Greift man aus der Gruppe der Patienten mit bis zu 3 Monaten andauernden Sensibilitätsstörungen vor CNL auch die Patienten heraus, bei denen die Sensibilitätsstörungen geringer als 1 Monat vorbestehend waren, so ist das Ergebnis noch schlechter, die Sensibilitätsstörungen bildeten sich nur in 50 % der Fälle zurück.

Tabelle 11

Zeitdauer des Bestehens der Sensibilitätsstörungen vor Chemonucleolyse

Zeit vor CNL:	3 Mon.	6 Mon.	1 Jahr	> 1 Jahr	keine Angabe
Patienten	33	9	3	/	3
davon nach CNL BS-OP	10	3	2	/	/
Sens.St. anhaltend	13	2	/	/	2
gebessert	1	/	/	/	/

4.3.4 Patienten mit Paresen vor Chemonucleolyse

Bei 25 Patienten bestand vor Durchführung der Chemonucleolyse eine Parese.

Bei den 17 Patienten dieser Gruppe, welche keiner Bandscheibenoperation unterzogen werden mußten, erfolgte bis auf einen Fall eine vollständige Rückbildung des motorischen Ausfalls.

Bei einem Patienten war die Parese noch in Rückbildung begriffen.

8 Patienten mußten nach Durchführung der Chemonucleolyse einer offenen Bandscheibenoperation unterzogen werden, wobei in 5 Fällen eine Rückbildung der Parese eintrat, bei 3 Patienten hielt diese weiterhin an. Eine Übersicht vermittelt die Tabelle. 12

Tabelle 12

Patienten mit motorischen Ausfällen vor Durchführung der Chemonucleolyse

=====	
	N = 25
nach Chemonucleolyse Rückbildung der Paresen	16

nach Chemonucleolyse Besserung der Paresen	1

nach Chemonucleolyse Bandscheibenoperation	8

postoperative Rückbildung der Paresen	5

postoperativ keine Rückbildung der Paresen	3

nach Chemonucleolyse neu aufgetretene Paresen	3
=====	

Es bleibt also festzuhalten, daß bei 64 % der Patienten mit vorbestehenden motorischen Ausfällen nach der Chemonucleolyse eine Rückbildung derselben eintrat.

Neu aufgetretene Paresen nach Durchführung der Chemonucleolyse wurden bei 3 Patienten beobachtet. Alle 3 wurden einer offenen Bandscheibenoperation unterzogen, wobei sich intraoperativ in 2 Fällen eindeutig Bandscheibensequester als Ursache der Wurzelkompression fanden. In einem Fall wurde ein Restprolaps entfernt. Bei 2 Patienten war die Parese postoperativ gebessert, bei einem bildete sie sich vollständig zurück.

Auch bei der Gruppe der Patienten mit motorischen Ausfällen zeigte sich, daß die Zeitdauer des Bestehens des neurologischen Ausfalles vor Durchführung der Chemonucleolyse keine prognostische Aussage bezüglich der Rückbildungsfähigkeit nach der CNL zuläßt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13

Rückbildung motorischer Ausfälle in Abhängigkeit von der Zeitdauer des Bestehens der Parese vor Chemonucleolyse

	-1 Monat	-3 Monate	-6 Monate
Anzahl der Patienten	8	13	4
nach CNL BS-OP erfolgt	1	2	1 gebess.
nach CNL und BS-OP	3	4	1
keine Rückbildung der Parese			

4.3.5 Erfolge der Chemonucleolyse in Abhängigkeit von der Dauer der vorbestehenden Beschwerden

Die Vermutung, daß Patienten mit langjährig bestehenden Lumboischialgien eine geringere Chance auf Rückbildung der Beschwerden nach der Chemonucleolyse hätten, konnte nicht bestätigt werden.

Von den 22 Patienten, bei denen die Beschwerden vor Durchführung der Chemonucleolyse weniger als 1 Jahr andauerten, mußten während des Beobachtungszeitraumes insgesamt 32 % einer Bandscheibenoperation unterzogen werden.

Bei der Überprüfung der aktuellen Beschwerdesymptomatik aller Patienten dieser Gruppe zählten 72 % zu den Patienten mit gut gebesserten Beschwerden bzw. völliger Rückbildung der Beschwerden.

Von den 24 Patienten, bei denen die Beschwerden 1 Jahr und länger vor Durchführung der Chemonucleolyse andauerten, mußten nur 21 % einer Bandscheibenoperation unterzogen werden, wobei 66 % der Patienten bei der Überprüfung der aktuellen Beschwerdesymptomatik zu den gut gebesserten bzw. völlig beschwerdefreien gehörten.

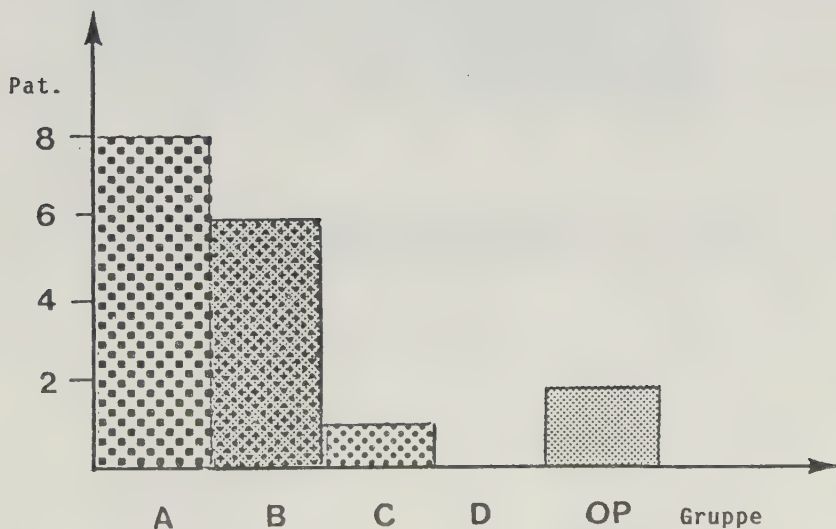
Die Verhältnisse sind ähnlich bezüglich der neurologischen Ausfälle. Wie oben bereits ausgeführt, fanden wir keine Abhängigkeit der Rückbildungsfähigkeit sensibler oder motorischer vorbestehender Defizite von der Zeitdauer des Bestehens derselben. Hieraus könnte vielleicht geschlossen werden, daß für die Rückbildungsfähigkeit eines Wurzelkompressionssyndromes weniger die Zeitdauer des Bestehens, als vielmehr andere Faktoren, wie mechanische Irritation der Nervenwurzel und Ursache des Wurzelkompressionssyndromes (Bandscheibenvorfall, knöcherne Einengung) maßgebend sind.

4.3.6 Altersabhängigkeit des Erfolges nach Chemonucleolyse

Die Erfolgsrate der Chemonucleolyse zeigte sich in unserem Kollektiv stark vom Alter der Patienten abhängig. Die besten Ergebnisse mit fast 90 % in der Gruppe der Patienten mit gebesserten Beschwerden fand sich bei 18-30-jährigen.

Abbildung 4

Ergebnis der 18-30-jährigen Patienten n = 17



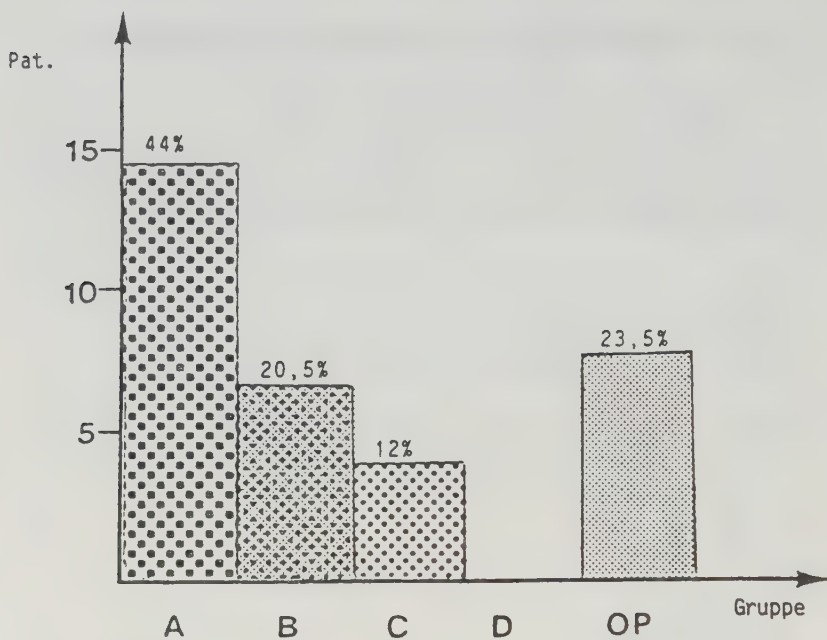
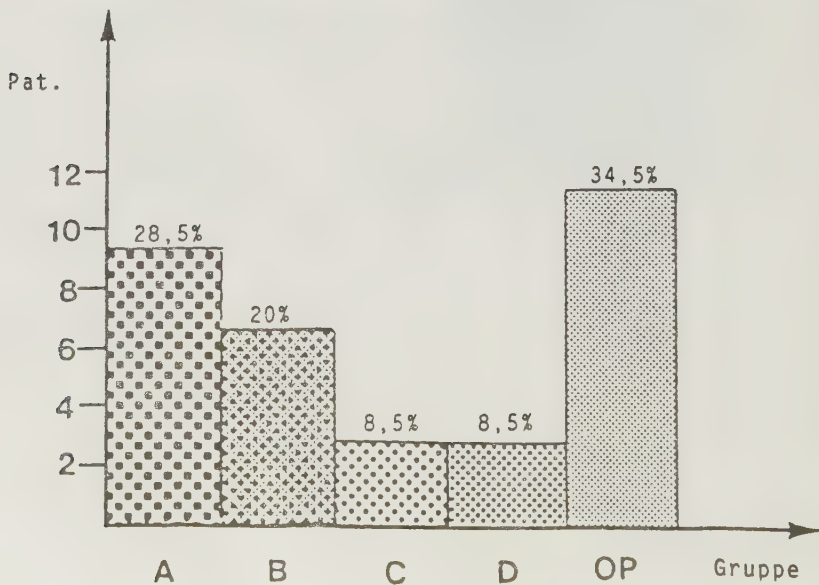


Abbildung 6
 Ergebnis der 40-50-jährigen Patienten n = 35



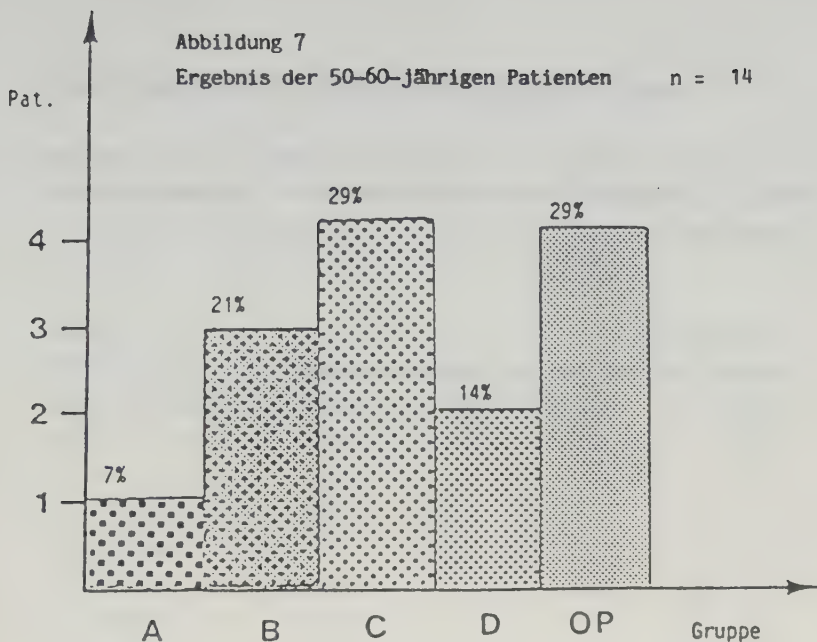


Tabelle 14

Ergebnis der Patienten nach Altersgruppen geordnet

Alter	N	A	A+B+C	D	OP + D
50 - 60	14	7,1%	57,1%	14,3%	42,9%
40 - 50	35	28,6%	57,1%	8,6%	42,9%
30 - 40	34	44,1%	76,5%	0 %	23,5%
18 - 30	17	47,1%	88,2%	0 %	11,8%
CNL in					
2 BS-Höhen	17	17,6%	58,8%	11,8%	41,2%

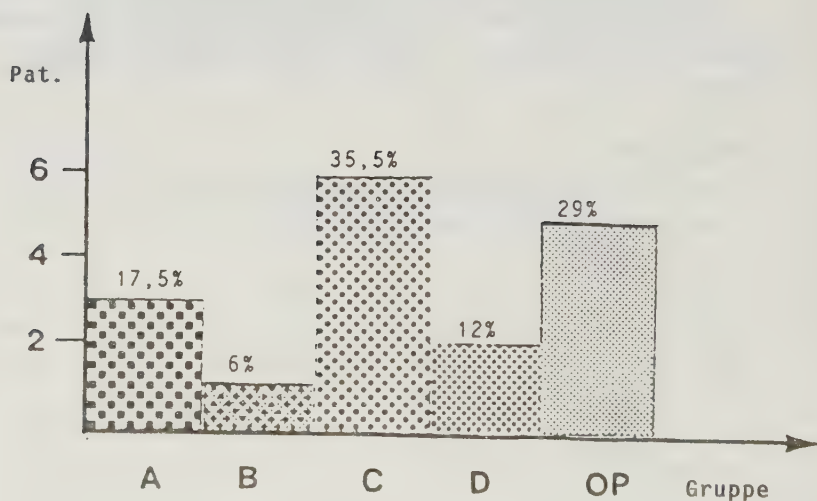
4.3.7 Ergebnisse nach Chemonucleolyse in 2 Bandscheibenhöhen

Bemerkenswert ist des weiteren das schlechte Abschneiden der Patienten, bei denen die Chemonucleolyse von 2 Bandscheibenhöhen vorgenommen wurde.

Abbildung 8

Ergebnis der Patienten mit Chemonucleolyse in 2 Bandscheibenhöhen

n = 17



4.3.8 Dauer der Arbeitsfähigkeit nach Chemonucleolyse

Bei den 57 wieder berufstätigen Patienten betrug die durchschnittliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit nach Chemonucleolyse 7,5 Wochen.

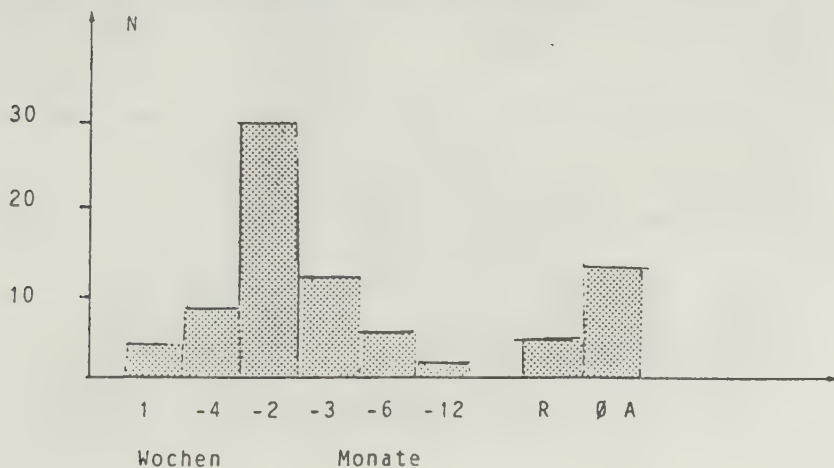
Tabelle 15

Dauer der Arbeitsunfähigkeit nach Chemonucleolyse n = 74

bis 1 Woche	3
2-4 Wochen	8
1-2 Monate	28
2-3 Monate	13
3-6 Monate	4
6-12 Monate	1
berentet	3
keine Angaben bzw. nicht beurteilbar	14

Abbildung 9

Dauer der Arbeitsunfähigkeit nach Chemonucleolyse



4.3.9 Ergebnisse der Chemonucleolyse bei Ärzten

Bei den 6 von uns mit der Chemonucleolyse behandelten Kollegen müssen die Ergebnisse als hervorragend bewertet werden. Eine Übersicht vermittelt die folgende Tabelle.

Tabelle 16

Chemonucleolyse bei Ärzten

=====				
Alter	Höhe	stat.Aufenthalt nach CNL	arbeitsunfähig	Ergebnis

39	5/S1	4 Tage	6 Wochen	A

38	5/S1	5 Tage	1 Woche	A

33	4/5+5/S1	3 Tage	3 Wochen	B

32	4/5	3 Tage	8 Wochen	A

43	5/S1	4 Tage	3 Wochen	C

38	4/5	4 Tage	3 Wochen	A
=====				

4.4. Mißerfolge der Chemonucleolyse:

Von den 100 Patienten der Studie mußten während des Beobachtungszeitraumes insgesamt 26 Patienten einer offenen Bandscheibenoperation unterzogen werden.

Des weiteren finden sich unter den nicht operierten Patienten 6,

welche der Gruppe D angehören, folglich unveränderte oder noch zunehmende Beschwerden nach Durchführung der Chemonucleolyse beklagen.

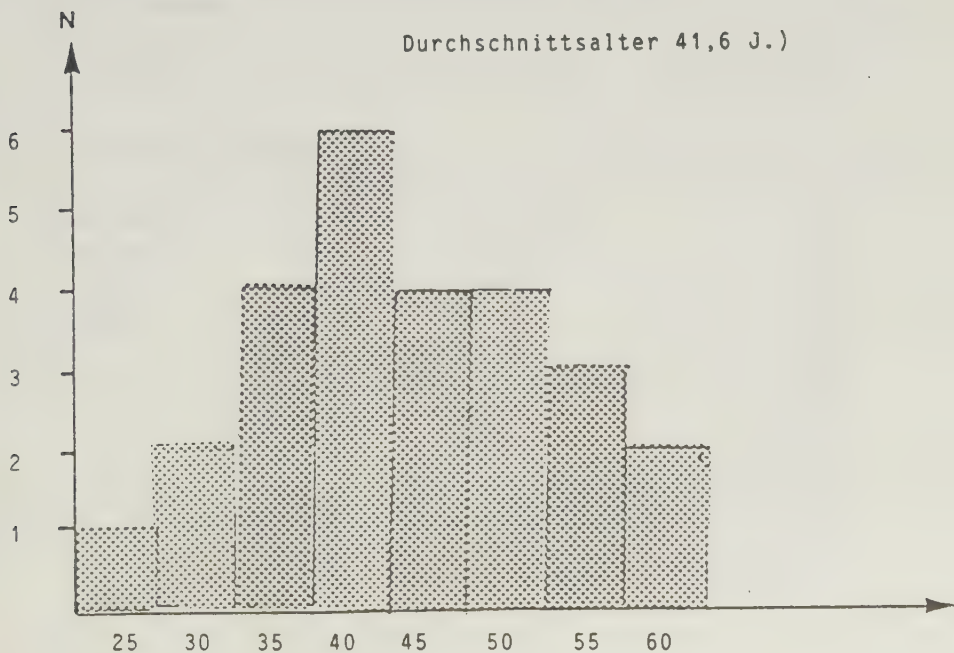
Insgesamt muß also bei 32 % der Patienten ein Versagen der Chemonucleolyse angenommen werden. Diese Gruppe soll nun einer genaueren Betrachtung unterzogen werden:

4.4.1 Altersverteilung und Zeitdauer zwischen Chemonucleolyse und OP bei den operierten Patienten

Bei der Altersverteilung der operierten Patienten fällt eine geringe Verschiebung zum höheren Lebensalter auf (Durchschnittsalter der Gesamtgruppe 39,9 Jahre, Durchschnittsalter der operierten Patienten 41,6 Jahre).

Abbildung 10

Altersverteilung der operierten Patienten N = 26



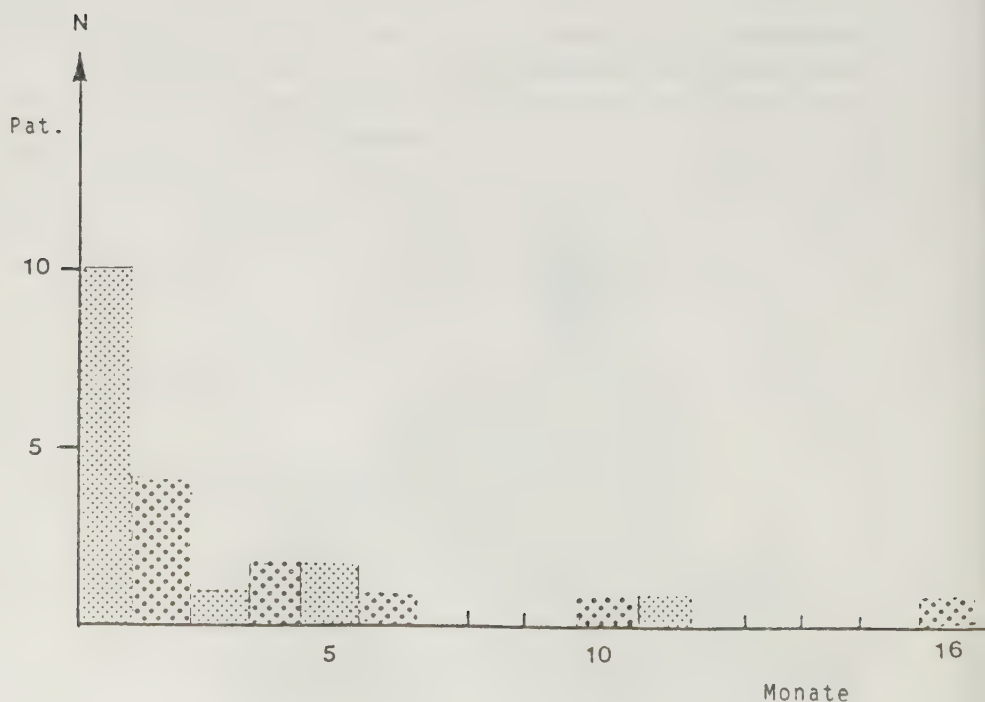
Die Zeitdauer zwischen Durchführung der Chemonucleolyse und offener Bandscheibenoperation variierte über einen weiten Bereich von zwei Tagen bis zu 64 Wochen nach Chemonucleolyse (Durchschnitt 12,5 Wochen).

Knapp die Hälfte der Patienten (46%) wurden noch innerhalb des ersten Monats nach CNL der Bandscheibenoperation unterzogen. Innerhalb von zwei Monaten nach Chemonucleolyse wurden insgesamt 65,5% der Bandscheibenoperationen durchgeführt.

Abbildung 11

Zeitdauer zwischen Chemonucleolyse und Operation

(2 Tage - 64 Wochen, Durchschnitt 12,5 Wochen).



4.4.2 Intraoperativer Befund

Bei insgesamt 42,5 % nach Chemonucleolyse einer Bandscheibenoperation unterzogenen Patienten fand sich intraoperativ ein mit den Beschwerden korrelierender Befund (freier Sequester, subligamentärer Sequester, Bandscheibenprolaps oder Bandscheibenprotrusion).

Bei ebenfalls 42,5 % war der Zwischenwirbelraum leer, es wurde lediglich eine knöcherne Entlastung vorgenommen.

Bei 15% der Patienten erfolgte die Bandscheibenoperation auswärts, der intraoperative Befund war nicht sicher bekannt.

Tabelle 17

Intraoperativer Befund bei Bandscheibenoperation nach Chemonucleolyse

=====		
Freier Sequester	6	} 42,5%
subligamentärer Sequester	2	
Prolaps oder Protrusion	3	

BS-Raum "leer", Durchführung einer knöchernen Entlastung	11	42,5%

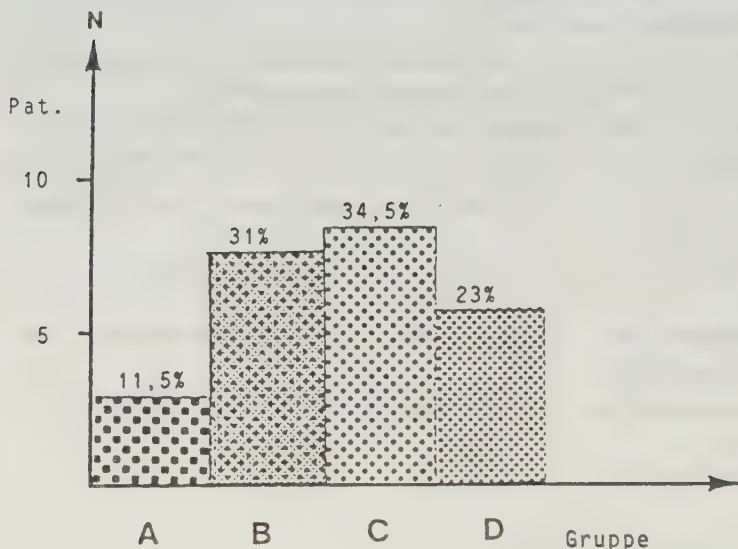
Operation auswärts	4	15%
=====		

4.4.3 Aktuelle Beschwerden der operierten Patienten

Abbildung 12

Aktuelle Beschwerden der operierten Patienten

(Stichtag Januar 1986)



4.4.4 Beschwerden nach Bandscheibenoperation in Abhängigkeit vom intraoperativen Befund

Untersucht man den Erfolg der Bandscheibenoperation in Abhängigkeit vom intraoperativen Befund genauer, so stellt man fest, daß die Patienten mit einem auffälligen intraoperativen Befund (freier Sequester, subligamentärer Sequester, Prolaps oder Protrusion) ein wesentlich günstigeres postoperatives Ergebnis aufweisen, als die Gruppe der Patienten mit leerem Zwischenwirbelraum und knöcherner Wurzelentlastung.

Insbesondere finden sich in letzterer Gruppe die überwiegende Mehrzahl der Patienten, bei welchen auch nach Bandscheibenoperation keine Besserung der Beschwerden eintrat.

Abbildung 13

Beschwerden der Patienten mit freiem Sequester, subligamentärem Sequester, Prolaps oder Protrusion (Stand Januar 1986) N = 11

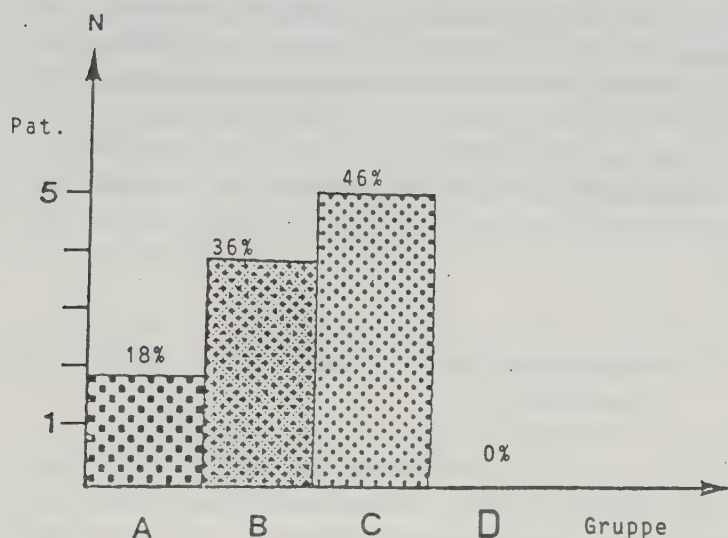
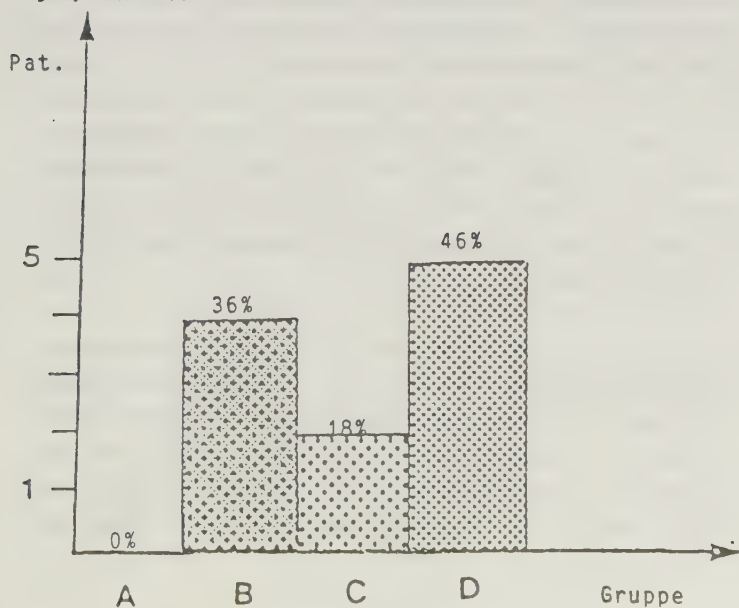


Abbildung 14

Beschwerden der Patienten mit "leerem" ZWR, teils nach Durchführung einer knöchernen Wurzelentlastung (Stand Januar 1986) N = 11



Aus den oben angeführten Fakten muß geschlossen werden, daß bei einem Drittel der nachoperierten Patienten die Ursache des Versagens der Chemonucleolyse in einem bei der präoperativen Diagnostik übersehenem freien oder subligamentären Sequester zu suchen ist.

Hierauf weist auch das deutlich schlechtere Abschneiden bezüglich der postoperativen Besserung der Patienten mit unauffälligem intraoperativen Befund hin.

4.4.5 Fehldiagnosen als Ursache des Versagens der Chemonucleolyse

Bei vier Patienten der Studie muß als Ursache für die fortbestehenden Beschwerden nach Chemonucleolyse eine anderweitige Erkrankung als gesichert angenommen werden.

1. bei einem Patienten ohne Besserung der Beschwerden nach Chemonucleolyse sowie offener Bandscheibenoperation mit unauffälligem intraoperativem Befund konnte das Vorliegen einer axonalen Polyneuropathie elektromyographisch und elektroneurographisch gesichert werden.
2. bei einer Patientin mit nur vorübergehender Besserung der Beschwerden nach Chemonucleolyse konnte computertomographisch ein Bandscheibenvorfall in benachbarter Höhe diagnostiziert werden, wobei die chemonucleolysierte Höhe unauffällig war.
3. bei einer Patientin nach Chemonucleolyse mit zunehmenden Beschwerden erfolgte nach unauffälliger lumbaler Myelographie und unauffälligem Computertomogramm eine weitere orthopädische Durchuntersuchung, wobei man eine erhebliche Hüftgelenksarthrose mit degenerativer Zystenbildung des Pfannendaches auf der Seite der

angegebenen Lumboischialgien fand. Ein operativer Hüftgelenkersatz ist geplant.

4. bei einer Patientin mit nur geringer Besserung der Beschwerden nach Chemonucleolyse konnte ebenfalls bei weiterer orthopädischer Abklärung ein Morbus Baastrup eine Arthrose der kleinen Wirbelgelenke sowie eine Ileosakralarthrose als Ursache der unvermindert anhaltenden Lumbalgien gefunden werden.

4.4.6 Patienten mit anhaltenden Beschwerden nach Chemonucleolyse

In der Studie befanden sich insgesamt 6 Patienten, bei welchen nach Chemonucleolyse keine Besserung der Beschwerden eintrat und die keiner Bandscheibenoperation unterzogen wurden.

Bei zwei dieser Patienten fand sich computertomographisch und myelographisch ein unveränderter Prolaps in der chemonucleolysierten Höhe. Bei einem ist die Bandscheibenoperation geplant, die andere lehnte eine Bandscheibenoperation ab.

Bei einer Patientin trat nach vorübergehender Besserung eine neue Wurzelkompressionssymptomatik auf und computertomographisch konnte ein Diskusprolaps in benachbarter Bandscheibenhöhe nachgewiesen werden, während die chemonucleolierte Höhe einen weitgehenden Rückgang des Bandscheibenvorfalles aufwies. Diese Patientin lehnte bisher eine Bandscheibenoperation ab.

Bei zwei Patienten konnte bei fehlender Besserung der Beschwerden nach Chemonucleolyse trotz gründlicher neuroradiologischer Untersuchung unter stationären Bedingungen (eine Patientin Myelographie + Computertomographie + EMG o.B., eine Patientin Computertomogramm + MNR + EMG o.B.) keine Ursache für die anhaltenden Beschwerden gefunden werden. Zumindest bei einer dieser Patienten liegt eine schwere psychische Überlagerung der Beschwerdesymptomatik vor.

Schließlich fand sich bei einer Patientin mit zunehmenden Beschwerden nach Chemonucleolyse und unauffälligem Befund des

anschließend durchgeführten Myelogrammes bei der weiteren orthopädischen Durchuntersuchung eine erhebliche Hüftgelenksarthrose mit Zystenbildung. Ein operativer Hüftgelenkersatz ist geplant.

4.5 Aufgetretene Komplikationen

4.5.1 Allergische und entzündliche Komplikationen

In unserer Serie traten 3 allergische Reaktionen auf, die im weiteren dargestellt werden:

- 1) 40-jährige Patientin: Chemonucleolyse in Höhe 5/S1
30 Minuten nach unkomplizierter Punktion und Injektion Auftreten von Kribbelparästhesien in Händen und Füßen sowie geringer Blutdruckabfall, Schüttelfrost und Hyperventilation. Keine medikamentöse Therapie. Restitution nach 1 Stunde.
- 2) 29-jähriger Patient: Chemonucleolyse in Höhe 5/S1.
5 Minuten nach Injektion trat ein leichtes Erythem auf. Keine Kreislaufreaktion.
Ohne medikamentöse Therapie Restitution nach 1 Stunde.
- 3) 42-jährige Patientin: Chemonucleolyse in Höhe 4/5.
7 Tage nach Chemonucleolyse generalisiertes kleinfleckiges Erythem und Urtikaria sowie Lidödem und Anschwellen der großen Gelenke.
Auf Gabe von oralen Antihistaminika Rückbildung der Symptomatik innerhalb von 3 Tagen.

Entzündliche Komplikationen traten nicht auf.

4.5.2 Neurologische Komplikationen

Schwere neurologische Komplikationen wurden nicht gesehen. Ein sofortiges radikuläres Defizit nach Chemonucleolyse oder eine prothrahierte Blasenentleerungsstörung kamen ebenfalls nicht zur Beobachtung.

Bei 5 Patienten mit vorbestehenden Lumboischialgien traten nach der Chemonucleolyse neurologische Ausfälle auf, die zu einem operativen Vorgehen zwangen. Bei 4 dieser Patienten hielten die neurologischen Ausfälle nach der Bandscheibenoperation an, nur bei einem bildeten sie sich zurück.

Es folgt eine Falldarstellung dieser Patienten:

1. 55-jähriger Patient mit jahrelang vorbestehenden Lumboischialgien. Nach der Chemonucleolyse keine Besserung der Beschwerden und langsam progredientes Auftreten einer nicht eindeutig radikulär einzuordnenden Hypästhesie. Viereinhalb Monate nach der Chemonucleolyse wird die offene Bandscheibenoperation durchgeführt, wobei sich bis auf eine geringere knöcherne Einengung der Wurzel kein Anhalt für einen Diskusprolaps ergibt. Auch nach der Bandscheibenoperation keine Besserung der Symptomatik, eine postoperative Myelographie sowie Computertomographie waren jeweils unauffällig. Bei der elektrophysiologischen Diagnostik ergeben sich Hinweise auf das Vorliegen einer axonalen Polyneuropathie.
2. 44-jähriger Patient mit ebenfalls Jahre vorbestehenden Lumboischialgien. Nach der Chemonucleolyse Zunahme der Beschwerden mit Auftreten einer radikulären Hypästhesie und einer Parese entsprechend dem chemonucleolysierten Segment. Einen Monat nach der Chemonucleolyse offene Bandscheibenoperation mit Entfernung eines freien Sequesters. Nach die-

ser Operation gebesserte, aber noch anhaltende Beschwerden und langsamer Rückgang der neurologischen Ausfälle. Eine zweite Bandscheibenoperation wurde nach 11 Monaten durchgeführt, wobei sich viel Narbengewebe und ein alter verbackener Sequester fand. Nach der zweiten Bandscheibenoperation insgesamt gute Besserung und Rückbildung der Parese bei anhaltender Sensibilitätsstörung. Aktuelle Beschwerden C.

3. 46-jähriger Patient mit Monate vorbestehenden Lumboischialgien. Nach Durchführung der Chemonucleolyse rasch beschwerdearm. Sechs Monate nach der Chemonucleolyse erneutes Auftreten von Lumboischialgien, einer Sensibilitätsstörung sowie einer ausgeprägten Parese. Neun Monate nach der CNL offene Bandscheibenoperation mit Entfernung von bindegewebigen Verwachsungen ohne eindeutigen Hinweis auf das Vorliegen eines Sequesters. Nach der Operation keine Besserung der Beschwerden und anhaltende neurologische Ausfälle. Im Myelogramm schließlich Nachweis eines Sequesters, welcher bei einer zweiten Bandscheibenoperation entfernt werden konnte. Nun gute Besserung der Beschwerden und in Rückbildung begriffene neurologische Ausfälle.
4. 24-jährige Patientin mit Jahre vorbestehenden Lumboischialgien. Durchführung der Chemonucleolyse in der Höhe LWK 4/5 sowie lumbosakral. Anschließend Zunahme der Beschwerden, sodaß eine Bandscheibenoperation in beiden Höhen durchgeführt wurde ohne daß man einen Sequester fand. Nach der Bandscheibenoperation keine Besserung der Beschwerden und Hinzutreten einer Fußheber- und Fußsenkerparese. Deshalb erneute Bandscheibenoperation mit Entfernung von Bandscheibenrestgewebe. Anschließend für mehrere Monate Besserung mit rückläufigen neurologischen Ausfällen. Dann wieder Zunahme der Beschwerden, wobei jetzt Rückenschmerzen, die schlimmer als vor Durchführung der Chemonucleolyse angegeben werden, bestehen. Eine myelographische und computertomographische Abklärung ergab

einen unauffälligen Befund. Eine Spondylodese ist geplant.

5. 44-jähriger Patient mit seit mehreren Jahren bestehenden Lumbalgien und zuletzt auch Lumboischialgien. Nach Durchführung einer Chemonucleolyse in Höhe LWK 4/5 sowie lumbosakral trat eine Zunahme der Beschwerdesymptomatik ein sowie zunehmende sensible Ausfälle. Bei einer anschließend durchgeführten Bandscheibenoperation fanden sich in beiden Höhen subligamentäre sequestrierte Bandscheibenvorfälle. Nach der Bandscheibenoperation trat keine Besserung der Lumboischialgien auf, bei einer erneuten Bandscheibenoperation wurden ausgeprägte narbige Veränderungen gefunden. Auch nach der zweiten Bandscheibenoperation keine Besserung des Beschwerdebildes mit anhaltender Hypästhesie.

Bei der näheren Betrachtung ergibt sich als Ursache des Versagens der Chemonucleolyse bei diesen 5 Patienten bei einem Patienten das Vorliegen einer axonalen Polyneuropathie und bei 3 Patienten das Vorliegen eines Bandscheibensequesters. Bei einer Patientin war die Klinik mit dem intraoperativen Befund nicht vereinbar.

5 Diskussion der Ergebnisse

5.1 Wirkungsweise des Chymopapains

Wie bereits oben ausgeführt, entfaltet Chymopapain seine Wirkung an den Peptidbindungen von Mucopolysacchariden des Nucleus pulposus. Im Alter nimmt der Wassergehalt des Nucleus pulposus ab, ebenso der Gehalt an Mucopolysacchariden. Hingegen findet man einen erhöhten Anteil an kollagenen Fasern.

Ebenso wie der Nucleus pulposus unterliegt auch der Anulus fibrosus natürlichen Alterungs- und Abnützungsvorgängen. Die scharfe Trennung zwischen Anulus fibrosus und Nucleus pulposus bei der jugendlichen Bandscheibe nimmt mit zunehmendem Alter ab und es finden sich mehr unreifes Kollagen und nichtkollagene Proteine im Anulus fibrosus ähnlich dem Aufbau von Narbengewebe. Dadurch nimmt die Zugfestigkeit des Anulus fibrosus ab und es finden sich vermehrt kleine radikuläre Risse und Spalten, durch die Material des Nucleus pulposus zu den äußeren Lagen des Anulus vordringen kann. Die Festigkeit desselben nimmt weiter ab und unter Belastung wölbt sich ein umschriebener Anteil des Anulus fibrosus unter dem zunehmenden intradiskalen Druck vor. Durch erweiterte Risse und Spalten kann schließlich das Material des Nucleus pulposus den gesamten Anulus fibrosus durchdringen und aus der Bandscheibe austreten. Da der vordere Anteil des Anulus fibrosus durch das dicke und feste Ligamentum longitudinale anterior verstärkt ist, der dorsale Anteil hingegen von dem dünneren Ligamentum longitudinale posterior bedeckt wird und durch die lumbale Lordose der posteriore Anteil der Bandscheibe mehr komprimiert wird als der anteriore, findet der oben beschriebene Mechanismus des Bandscheibenvorfalles in erster Linie in den dorsalen Anteilen des Anulus fibrosus statt.

Die nervale Versorgung des Intervertebralraumes und benachbarter Strukturen wurde von einigen Autoren untersucht (HIRSCH, 34,35; YOSCHIZAWA,101; ROOFE,60). Bei der histologischen Aufarbeitung von operativ entferntem menschlichen Bandscheibenmaterial und

postmortal entnommenen Präparaten fand man eine große Zahl von nicht oder nur geringgradig myelinisierten Nervenfasern sowohl im vorderen wie im hinteren Längsband und in den äußeren Lagen des Anulus fibrosus bevorzugt im hinteren Teil. Größtenteils endeten diese Nervenfasern frei, gelegentlich fanden sich aber auch kapsel- und körbchenartige Endstrukturen. Üblicherweise werden freie Nervenendigungen und die beobachteten Nervenendstrukturen mit der Perzeption von Schmerz assoziiert.

Ein Autor (MURPHY,57) führte während Bandscheibenoperationen unter Lokalanästhesie eine elektrische Stimulation des hinteren Längsbandes durch, wobei bei mehr medialer Stimulation Lumbalgien angegeben wurden, während eine laterale Stimulation auch zu pseudoradikulärer Schmerzausstrahlung führte.

Die Effekte von Chymopapain auf Nervengewebe wurden ebenfalls von verschiedenen Autoren studiert, wobei man zum Teil widersprechende Ergebnisse fand. GARWIN (23) injizierte im Tierversuch Chymopapain subcutan und applizierte es auf der Cornea und fand trotz Auftreten von Gewebnekrosen und Trübung der Cornea keine Änderung der taktilen Reizfähigkeit. Andere Autoren hingegen fanden deutliche degenerative Veränderungen bis hin zu Gewebnekrosen, insbesondere bei intraneuraler Applikation von Chymopapain, SHEALY,77; RYDEVIK,69; BRANEMARK,6).

Mittlerweile liegen auch lichtmikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen von operativ entferntem Bandscheibengewebe bei Patienten, welche erfolglos einer Chemonucleolyse unterzogen wurden, vor (ROGGENDORF,65). Es zeigte sich eine nahezu ausschließliche Wirkung von Chymopapain auf die Knorpelgrundsubstanz, die insbesondere in der Umgebung der Knorpelzellen ihre charakteristische basophile Färbeeigenschaft verliert. Bei der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung fand man eine weitgehende Demaskierung der in die Grundsubstanz eingebetteten Kollagenfasern mit nur gelegentlich verbleibenden Spuren von amorpher Grundsubstanz vor.

Bei dieser Untersuchung konnte auch verifiziert werden, daß eine insuffiziente Enzymwirkung beim Versagen der Chemonucleolyse nur eine untergeordnete Rolle spielt. Bei der histologischen Aufarbeitung von 56 erfolglos einer Chemonucleolyse unterzogenen Bandscheiben waren lediglich bei 6 Zeichen einer inkompletten Enzymeinwirkung nachweisbar.

Unter dem Eindruck der in diesem Kapitel bisher beschriebenen Untersuchungsergebnisse entwickelte Watts (94) seine Hypothese der Wirkungsweise des Chymopapains. Er nimmt an, daß das injizierte Enzym durch Risse im Anulus fibrosus bis in dessen äußere Region gelangt und dort an den markarmen oder marklosen Nervenfaserverendigungen eine "chemische Neurektomie" hervorruft. Diese These wird auch durch die Beobachtung unterstützt, daß trotz guter Wirksamkeit der Behandlung in einer Anzahl von Fällen nach Chemonucleolyse keine Veränderung des neuroradiologischen Aspektes der Bandscheibe eintritt. Man kann in diesem Falle eine Reizung der oben beschriebenen sensiblen Strukturen im Faserring und hinteren Längsband mit konsekutiven lumbalgiformen Beschwerden annehmen, wobei das injizierte Enzym zu einer Zerstörung der Nervenfasern und somit zu einem Rückgang des Schmerzsyndroms führte, ohne daß eine Wurzelkompression vorgelegen haben muß.

Wir glauben, daß weitere histologische Untersuchungen von post-CNL-Bandscheibenmaterial mit Anwendung von speziellen Färbemethoden (z.B. Bielschowski-Silberimprägnationstechnik) weitere Klarheit in der Frage verschaffen könnte, ob die Wirkung des Chymopapains lediglich auf einer mechanischen Dekompression von Nervenwurzeln beruht, oder ob hier eine kombinierte Wirkung mit chemischer Alteration von lokal vorhandenem Nervengewebe und mechanischer Wurzelkompression vorliegt.

5.2 Indikationen zur Chemonucleolyse

Für den Erfolg der Chemonucleolyse ist es erforderlich strenge Kriterien an die Selektion der Patienten anzulegen. Eine ganze Reihe von Ursachen für das Auftreten eines radikulären Kompressionssyndromes, wie ossäre Forameneinengung, spinale Stenose und Spondylolisthesis und insbesondere der sequestrierte Bandscheibenvorfall sind allein durch die operative Therapie zu beseitigen.

Eine Wirksamkeit der Chemonucleolyse kann hingegen nur bei einem nicht sequestrierten Bandscheibenvorfall angenommen werden. Zusammengefaßt ist der geeignete Kandidat für die Chemonucleolyse ein Patient mit einem monoradikulären Schmerzsyndrom, evtl. begleitet von segmentalen neurologischen Ausfällen, wobei computertomographisch und /oder myelographisch ein zur Klinik korrelierender Befund vorhanden sein muß. Einige Besonderheiten der Indikation zur Chemonucleolyse werden im weiteren gesondert herausgestellt.

Die Ischialgien sollten ausgeprägter als die Lumbalgien sein.

Eine adäquate konservative Therapie sollte über mindestens 2 Wochen unter stationären bzw. mindestens 8-12 Wochen unter ambulanten Bedingungen erfolgt sein (MÜLLER,54).

Sowohl über die obere wie auch die untere Altersgrenze, bis zu der eine Chemonucleolyse anwendbar ist, herrscht keine Einigkeit. Mc CULLOCH (46) berichtet über gute Erfahrungen bei bis zu 80-jährigen, sowie über ebenfalls gute Erfahrungen bei Jugendlichen bis hinab zum 13. Lebensjahr. Da der Nucleus pulposus mit zunehmendem Alter einen immer größer werdenden Anteil an Kollagenen aufweist, während der Wassergehalt und der Gehalt an Mucopolysacchariden abfällt (DAVIDSON,13), ist mit einer geringeren Wirksamkeit der Chemonucleolyse im fortgeschrittenen Alter zu rechnen. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich eine deutliche Abnahme der Erfolgsrate der Chemonucleolyse mit

zunehmendem Alter. Nachdem auch wenig klinische Erfahrung aufgrund der geringen Anzahl von Patienten jenseits der Altersgrenzen von 60 bzw. 20 Jahren vorliegen, beschränken wir in unserer Klinik die Anwendung von Chymopapain auf die Altersgruppe der 18-60-jährigen.

5.3 Kontraindikationen zur Chemonucleolyse:

Eine absolute Kontraindikation für die Durchführung der Chemonucleolyse stellt eine vorangegangene Chemonucleolyse dar. Chymopapain ist als körperfremdes pflanzliches Eiweiß ein potentes Allergen.

Bei einer Reihe von morphologischen Veränderungen der Lendenwirbelsäule, wie der Spondylolisthesis, ausgeprägter Spondylose mit osteophytärer knöcherner Einengung des lateralen Recessus und des Spinalkanals und bei der Arthrose der kleinen Wirbelgelenke kann naturgemäß eine Chemonucleolyse zu keiner Besserung des Krankheitsbildes führen.

Eine weitere wichtige Kontraindikation für die Chemonucleolyse stellt der Verdacht auf das Vorliegen eines Bandscheiben-sequesters dar.

Die Durchführung einer Chemonucleolyse bei Patienten mit vorausgehender offener Bandscheibenoperation wird von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren abgelehnt (Mc CULLOCH,46; Mc CULLOCH,44; APFELBACH,2; JAVID,38; SUTTON,86). Allenfalls käme eine solche Behandlung bei Patienten infrage mit einem neuen Bandscheibenvorfall in anderer Höhe bzw. wenn nach guter Besserung der Beschwerden für mindestens 6 Monate nach Bandscheibenoperation erneute Beschwerden aufgetreten sind (MÜLLER,54).

Nachdem zur Zeit noch keine Erkenntnisse über die Teratogenität

von Chymopapain vorliegen, stellt eine bestehende Schwangerschaft ebenfalls eine absolute Kontraindikation zur Chemonucleolyse dar. Ebenfalls kontraindiziert ist die Anwendung bei Patienten mit einem beginnenden Kaudasyndrom, mit einer neurogenen Blasen- oder Mastdarmstörung bzw. mit ausgeprägten segmentalen neurologischen Defiziten und einer raschen Symptomenprogredienz.

Die Chemonucleolyse sollte nur in den 3 unteren LWS-Etagen durchgeführt werden. In den darüberliegenden Etagen ist ein Bandscheibenvorfall als Ursache eines Wurzelkompressionssyndromes extrem selten, spinale Tumoren sind häufiger anzutreffen und der Effekt von Chymopapain in der Höhe des Myelons ist noch nicht genügend erforscht (Mc CULLOCH,46).

Nachdem eine nennenswerte Toxizität bei Verabreichung therapeutischer Dosen nur im Subarachnoidalraum auftritt, sollte zwischen vorausgegangener lumbaler Myelographie und intradiskaler Injektion ein Zeitraum von mindestens 24 Stunden bis zu 1 Woche verstrichen sein, um zu vermeiden, daß Chymopapain durch ein Leck in der Dura intrathekal eintritt.

Schließlich soll noch erwähnt werden, daß mehrere Autoren wesentlich schlechtere Ergebnisse bei der Anwendung von Chymopapain erreichten, wenn ein Rentenbegehren anhängig war.

Ein gutes Bewertungsschema, welches durch Abwägung von positiven und negativen Kriterien zu einer prognostischen Aussage bezüglich des Erfolges der Chemonucleolyse führen kann, wurde von Mc NAB veröffentlicht.

Tabelle 18

Prognostische Bewertung von Symptomen vor CNL (nach Mc NAB)

Positive Faktoren	Punkte	Negative Faktoren	Punkte
=====			
Ischias intensiver als die Lumbagoschmerzen.	15	Vorausgegangene Operation. Laminektomie bzw. inter-	10
lamin. Fensterung kontra-		lamin. Fensterung kontra-	
Verschlechterung der Symp-		indiziert.	20
tome bei allgem. und spez.		Geringe Lumbago.	15
Aktivitäten, Besserung in		Stenose des Spinalkanals	
Ruhe.	5	im Röntgenbild.	15
Schwere Lumbago, die den		Myelographisch nur im seit-	
Patienten arbeitsunfähig	5	lichen Strahlengang dar-	
macht.		stellbar Protrusion.	10
Monoradikuläres Wurzelkom-	25	Psychogene Faktoren in der	
pressionssyndrom.		Vorgeschichte oder bei der	
Deutlicher myelographischer		Untersuchung.	20
Befund in Übereinstimmung	25	Frühere Krankenhausaufent-	
mit dem neurol. Befund.		halte oder längere Arbeits-	
Positiver Laseque	10	unfähigkeit wegen funktio-	
ab 60 Grad.		neller Beschwerden.	20
Gekreuzt positiver Laseque.	20	Berentungswunsch, Schaden-	
In Berufen mit leichter Ar-		ersatzforderungen, usw..	20
beit, sitzender Tätigkeit		Fettleibigkeit, Diabetes.	10
oder bei Haushaltsbeschäf-			
tigung.	10		

Summe der positiven		Summe der negativen	
Punkte:		Punkte:	
Positive Punkte minus negative Punkte = Prognose-Wert			
Prognostische Punktbewertung:			
75 und mehr	-	sehr gut	
65-75	-	gut	
55-65	-	fraglich	
unter 55	-	schlecht	

5.4 Probleme bei der Indikationsstellung und der Wahl des Anaesthesieverfahrens zur Chemonucleolyse sowie Darstellung der Risiken und Komplikationen dieses Behandlungsverfahrens

5.4.1 Stellenwert der bildgebenden Untersuchungsverfahren bei der Indikation zur Chemonucleolyse

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der offenen Bandscheibenoperation, wo das pathomorphologische Substrat des Wurzelkompressionssyndromes direkt gesehen werden kann, muß bei der Planung der Chemonucleolyse unter Zuhilfenahme der diversen neuroradiologischen Untersuchungsmethoden auf dieses indirekt geschlossen werden. Hier liegt der Grund für die immense Bedeutung neuroradiologischer Untersuchungsverfahren im Rahmen der Indikationsstellung zur Chemonucleolyse.

Die spinale Computertomographie ist heute die wichtigste Untersuchung bei der Diagnostik lumbaler Wurzelkompressionssyndrome. Ihre Stärken liegen in der Möglichkeit der Unterscheidung zwischen weichem Bandscheibenvorfall und spondylotischen Veränderungen, im besseren Nachweis von weit lateral gelegenen Diskusvorfällen und in der besseren Beurteilbarkeit der lumbosakralen Bandscheibenhöhe im Vergleich zur Myelographie.

Die Tatsache, daß ein wesentlicher Anteil der Versager der Chemonucleolyse auf einen übersehenen sequestrierten Bandscheibenvorfall zurückzuführen ist, weist jedoch auf, daß es kein sicheres computertomographisches Kriterium für das Vorliegen eines Sequesters im Spinalkanal gibt. Vergleichende Arbeiten zwischen präoperativem CT und intraoperativem Befund bei primär nucleotomierten Patienten wiesen eine hohe Treffsicherheit der Computertomographie beim Nachweis von knöchernen Einengungen des Spinalkanales und lateralen Recessus nach, während bei der Unterscheidung von einfachen Bandscheibenvorfällen von sequestrierten Bandscheibenvorfällen die Aussagefähigkeit der Computertomographie eher begrenzt war (MOUFARRIY,53; HAUGHTON,32; KAISER,40; LATURNUS,42; HACKENBROCH,28; WALDECKER,92). Die

meisten Autoren halten aber die Computertomographie bei der speziellen differentialdiagnostischen Fragestellung im Zusammenhang mit der Chemonucleolyse für aussagefähiger als die lumbale Myelographie.

Die 1948 eingeführte Diskographie gewann im Zusammenhang mit der Chemonucleolyse besondere Bedeutung, da sie Informationen über den Zustand des Anulus fibrosus der Bandscheibe und über den Verbleib der später zu injizierenden Substanz zu geben vermag. Sie wird deshalb von vielen Autoren vor Durchführung der Chemonucleolyse empfohlen (SCHLEHBERGER,73; Mc CULLOCH, Mc NAB, 46). Dennoch erscheint uns ihre Anwendung nicht unproblematisch. In einer Studie (AGRE,1) wurde eine Häufung von schweren neurologischen Komplikationen nach Chymopapainaplikation mit vorausgegangener Diskographie gesehen. Desweiteren kann eine Interaktion zwischen Chymopapain und Kontrastmittel mit Abschwächung der enzymatischen Aktivität nicht ausgeschlossen werden. Experimentelle Untersuchungen wiesen uneinheitliche und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse auf (NYLOR,58; PON,63). Der Wert der Diskographie vor Chemonucleolyse wird in der Anzeige eines größeren Lecks der dorsalen Barriere vor Chemonucleolyse gesehen, wobei dieses von den meisten Autoren als Kontraindikation zur Chemonucleolyse gewertet wird, obwohl mehrere Untersucher keinen Unterschied des Behandlungserfolges zwischen Patienten mit rupturierten oder noch geschlossenen Anulus fibrosus feststellen konnten (SMITH,81; DAY,14; WILTSE,99). In Anbetracht dieser Problematik verzichten wir in unserer Klinik auf die Durchführung dieser Untersuchung.

Aus dem oben Dargestellten ergibt sich, daß eine Reduktion von Fehlindikationen zur Chemonucleolyse in erster Linie durch eine weitere Verbesserung der computertomographischen Untersuchungstechnik erreicht werden kann.

Bei der praktischen Durchführung sollte besonderer Wert auf die Parallelität von Schichtebene und Zwischenwirbelraum geachtet werden, um die Lokalisation von prolabiertem Bandscheibengewebe in Bezug auf den Zwischenwirbelraum eindeutig beurteilen zu

können.

Desweiteren sollten eine ausreichende Anzahl von Schichten sowohl oberhalb als auch unterhalb des Zwischenwirbelraumes untersucht werden, um einen freien oder subligamentären Sequester nicht zu übersehen.

Schließlich kann in Einzelfällen die sagittale Rekonstruktion nach Anfertigung von 2mm Schichten wertvoll sein.

In unserer Klinik wird bei der computertomographischen Untersuchung der unteren LWS darauf geachtet, daß durch Überschneiden der obersten Schicht mit der untersten Schicht des darüberliegenden Bandscheibenraumes die Rückseite des dazwischenliegenden Wirbelkörpers vollständig dargestellt ist. Dies ist besonders für den 5. LWK erforderlich.

5.4.2 Wahl des Anästhesieverfahrens bei der Chemonucleolyse

Während die Technik der Chemonucleolyse weitgehend standardisiert ist und Abweichungen nur sporadisch beschrieben werden, besteht größere Uneinigkeit bezüglich der Wahl des am besten geeigneten Anästhesieverfahrens.

Während manche Anwender die Durchführung der Chemonucleolyse unter Lokalanästhesie sowie evtl. begleitender leichter Sedierung favorisieren (Mc CULLOCH,46) wird in anderen Kliniken, wie auch der unseren, die Chemonucleolyse in Allgemeinnarkose durchgeführt (BENOIST,3; FRAZER,21). In einer Klinik wird sogar die Periduralanästhesie angewandt (MÜLLER,55).

Die Befürworter der Lokalanästhesie führen folgende Argumente an (Mc CULLOCH,46):

- Der Entwicklung einer manifesten anaphylaktischen Reaktion gehen subjektive Beschwerden voran, die zum frühzeitigen Einsetzen von Gegenmaßnahmen Anlaß sein können. Der wache Patient ist somit gegenüber dem Patienten in Allgemeinnarkose im Vorteil, bei dem die Entwicklung einer anaphylaktischen Reaktion erst an objektiven Parameter, wie

Kreislaufdepression und Bronchospasmus erkannt werden kann.

- Einige bei der Allgemeinnarkose verwandte Stoffe sind in der Lage die anaphylaktische Reaktion zu verstärken oder schwere kardiale Komplikationen zu verursachen, wenn gleichzeitig Adrenalin verabreicht wird oder auch die körpereigene sympathische Gegenregulation zu vermindern (SCHWETSCHENAU,76; MULDOON,56).
- Bei erschwelter Injektionstechnik kommt es gelegentlich zu einer Verletzung von Nervenwurzeln durch die Injektionsnadeln, wobei eine Verbindung zwischen epiduralem und intrathekalem Raum geschaffen wird, welche nach Chymopapaininjektion zu schweren neurologischen Komplikationen führen kann. Bei einem wachen Patienten ist eine Penetration der Nervenwurzeln durch die heftige Schmerzreaktion sicher vermeidbar.

Die Befürworter der Allgemeinnarkose halten diese wegen der recht schmerzhaften Prozedur der intradiskalen Injektion für erforderlich, da durch Veränderung der Lage des Patienten während der Maßnahme die Injektion wesentlich erschwert werden kann.

Desweiteren wird die prophylaktische endotracheale Intubation als erforderlich angesehen, um insbesondere anaphylaktischen Reaktionen, wie Bronchospasmus und Glottisödem therapeutisch begegnen zu können.

Anaphylaktische Reaktionen scheinen bei Patienten, welche unter Lokalanästhesie injiziert wurden um die Hälfte geringer zu sein gegenüber der Gruppe von unter Allgemeinnarkose injizierten Patienten (AGRE,1). Die Prämedikation mit H1 und H2 - Antagonisten kann zwar die Inzidenz der anaphylaktischen Reaktionen nicht senken, wohl aber die Schwere des Verlaufs der Reaktion, weshalb heute allgemein eine Gabe von Diphenhydramin und Cimetidin ca. 24 Stunden vor der Chemonucleolyse empfohlen wird.

5.4.3 Risiken und Komplikationen der Chemonucleolyse

Auch bei sachgemäßer Anwendung und Beachtung der Kontraindikationen wurden bisher eine Reihe von Komplikationen und Nebenwirkungen nach Anwendung von Chymopapain beobachtet. Diese kann man grob in drei verschiedene Gruppen einteilen:

Allergische Komplikationen

Technisch bedingte Komplikationen

Unspezifische Nebenwirkungen und Komplikationen.

Chymopapain wird von der Industrie bei der Herstellung einer Vielzahl von Verbrauchsprodukten angewandt und stellt hier ein potentielles Allergen dar. Unter anderem kommt es in Fleischzartmachern, im Klärmittel des Bieres, in Zahnpasta und Kosmetika sowie in Gerbstoffen vor.

Die allergische Reaktion auf intradiskal injiziertes Chymopapain stellt eine Enzym-spezifische Immunreaktion dar. Ihre Inzidenz schwankt bei den verschiedenen Untersuchern von 0,35 - über 2 %. Sie ist für ca. die Hälfte aller Komplikationen nach der Chemonucleolyse verantwortlich.

Unter den allergisch bedingten Komplikationen stellt der anaphylaktische Schock die schwerste dar.

Als eine Sofortreaktion ereignet er sich in der Regel innerhalb der ersten Minuten nach Applikation der Chymopapaindosis. In seltenen Fällen tritt er jedoch auch erst nach 30 Minuten oder sogar 1 Stunde auf.

Vorboten des anaphylaktischen Schocks stellen ein initialer Blutdruckabfall, ein angioneurotisches Ödem, eine Urtikaria oder ein Erythem dar.

Seltenere Initialsymptome sind Bronchokonstriktion und Herzrhythmusstörungen.

Diese Initialsymptome treten jedoch auch alleine oder in Kombination auf, ohne in einen anaphylaktischen Schock einzumünden. Neben den allergischen Sofortreaktionen werden auch Spätreaktionen vom Serumkrankheitstyp beobachtet, welche 10 - 20 Tage nach der Chemonucleolyse auftreten können. Es handelt sich um urtikarielle und erythematöse Hautausschläge, begleitet von heftigem Juckreiz, Nesselsucht und gelegentlich auch Extremitätenanschwellungen.

Die allergischen Spätreaktionen sind ungefähr doppelt so häufig wie die Sofortreaktionen (Mc CULLOCH, 46).

Es wird hier eine Sensibilisierung unter der Chemonucleolyse angenommen, da bei einigen Patienten Enzymreste noch nach mehr als 7 Tagen im Plasma nachgewiesen werden konnten (MOSS, 52).

Das Auftreten von allergischen Reaktionen auf Chymopapain ist von einigen Faktoren abhängig.

Bei Frauen tritt eine anaphylaktische Reaktion ca. dreimal häufiger auf als bei Männern (AGRE, 1).

Die Durchführung der Chemonucleolyse in Lokalanästhesie kann das Anaphylaxierisiko gegenüber der Durchführung in Allgemeinnarkose um die Hälfte senken (AGRE, 1; ZAMORANO, 102; BOUILLET, 5).

Um der Herausforderung der allergischen Reaktion auf Chymopapain zu begegnen, wurden sowohl allgemeine Richtlinien bei der Patientenselektion vorgeschlagen, welche zu einem Ausschluß von Patienten mit Risikofaktoren von der Chemonucleolyse führen sollen, als auch präventive medikamentöse Maßnahmen in Form einer Prämedikation mit H1 und H2-Blockern sowie Cortison und der Wahl des Anästhesieverfahrens durchgeführt.

Um eine gezieltere Selektion von Patienten, welche auf Chymopapain allergisch reagieren können zu ermöglichen, wurden schließlich auch in vitro und in vivo-Testverfahren eingeführt.

Bezüglich der Prophylaxe einer allergischen Reaktion durch

Patientenselektion existieren keine Daten in der Literatur welche eine höhere Rate von allergischen Reaktionen auf Chymopapain bei Patienten mit einer atopischen Anamnese belegen.

Nachdem Histamin ein wesentlicher Mediator in der Entwicklung einer anaphylaktischen Reaktion darstellt, wird die präventive Vorbehandlung mit H1 und H2-Antagonisten empfohlen (HALL, 31; ROIZEN, 67).

Wenn auch die Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen unter Vorbehandlung mit H1 und H2-Antagonisten nur geringfügig niedriger ist, so scheint doch der Verlauf und die Behandelbarkeit wesentlich verbessert zu werden (Mc CULLOCH, 44).

Bei der Durchführung der Anästhesie sollten potentielle Histaminliberatoren, wie Curare oder Morphin vermieden werden. Eine Halothannarkose, welche die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion mit adrenergen Substanzen durch die dann auftretende Herzrhythmusstörungen erschwert, ist kontraindiziert.

Auch sollten Patienten, welche einer Behandlung mit Betablockern unterliegen wegen der erschwerten Behandlung des anaphylaktischen Schocks unter dieser Dauermedikation von der Chemonucleolyse ausgeschlossen sein.

Der spezifische Nachweis von IgE-Antikörpern gegen Chymopapain ist derzeit mit 2 in vitro-Tests durchführbar. Es handelt sich um den Chymo-RAST-Test (Radio-Allergo-Sorbent-Test) sowie dessen Modifikation, dem Chymo-FAST-Test, bei welchem die IgE-Antikörper nicht durch einen Radioimmunoassay, sondern fluoreszenzimmunologisch nachgewiesen werden.

Schließlich existiert ein Prick-Test (Intrakutantest) zum Nachweis einer Chymopapainallergie.

Es ist naturgemäß schwer, über die Empfindlichkeit (Sensitivität) eines Allergietestes statistisch zuverlässige Aussagen zu machen, da ein Großteil der Patienten, welche ein positives Testergebnis

liefern, von der Exposition gegenüber dem Antigen (Chymopapain) ausgeschlossen werden.

Der Intrakutantest scheint gegenüber dem Chymo-Fast-Test eine geringe Spezifität aufzuweisen (Spezifität Intrakutantest 99,2%, Spezifität Chymo-Fast-Test 99,9%). Hingegen besitzt er eine höhere Sensitivität (Sensitivität Intrakutan-Test 50%, Sensitivität Chymo-Fast-Test 47%). Ein Vorteil des Hauttestes liegt unter anderem in der einfacheren Anwendbarkeit und der rasch zur Verfügung stehenden Ergebnisse.

Die nach der Chemonucleolyse eintretende Allergisierung wurde mit dem Intrakutantest dokumentiert (MAYER,50). In dem Zeitraum zwischen der 3. - 12. Woche nach Chemonucleolyse wurden über 80% positive Hauttests gefunden. Nach der 12. Woche nahm die Anzahl der positiven Hauttests wieder ab, sodaß es sich bei der Chymopapainallergie möglicherweise um ein temporäres Phänomen handelt. Eine Korrelation zwischen atopischer Anamnese und positivem Hauttest konnte von den Untersuchern nicht gefunden werden.

Während die allergischen Reaktionen eine spezifische Immunreaktion des Körpers auf das Fremdprotein Chymopapain darstellen, gibt es auch einige Komplikationen, die auf die technische Durchführung der Chemonucleolyse zurückgeführt werden können.

Entgegen den allergischen Komplikationen, welche auch bei sorgfältiger Patientenauswahl und richtiger Punktionstechnik in Kauf genommen werden müssen, stellen die technisch bedingten Komplikationen und hier besonders die schweren neurologischen Komplikationen vermeidbare Zwischenfälle der Chemonucleolyse dar.

Im Gegensatz zu der geringen Toxizität von Chymopapain nach intravenöser, intradiskaler und epiduraler Verabreichung im Tierexperiment beobachtete man schwere Subarachnoidalblutungen mit einer hohen Mortalitätsrate nach intrathekaler Verabreichung

des Enzyms (GARVIN,23; GESLER,24; FORD,20), wobei dieser Effekt auf die proteolytische Wirksamkeit von Chymopapain gegenüber der an kollagenen Fasern armen Basalmembran kleiner Blutgefäße zurückgeführt wird.

Eine intrathekale Verabreichung von Chymopapain muß deshalb unbedingt vermieden werden, wobei hierfür eine genaue Platzierung der Injektionsnadel im Zentrum der Bandscheibe über einen genügend lateral gelegenen Zugang obligat ist.

In der Vereinigten Staaten wurde über ca. 30 schwere neurologische Komplikationen bei 80 000 bis Mai 1984 durchgeführten Chemonucleolysen berichtet (MORRIS, 51).

Die cerebralen Komplikationen stellen ca. 1/3 der schweren neurologischen Komplikationen, während der größere Anteil aus Paraplegien und Caudasyndromen bestand.

Insbesondere bei diesen Patienten war eine erschwerte Punktionstechnik bei der Chemonucleolyse vorausgegangen mit Einbringung von Kontrastmittel /oder Chymopapain in den Subarachnoidalraum.

Auffällig ist das gehäufte Auftreten schwerer neurologischer Komplikationen nach Injektion von mehr als 1 Bandscheibenhöhe sowie bei der Durchführung der Chemonucleolyse durch Operateure mit geringer praktischer Erfahrung in der Technik der Chemonucleolyse. Weiterhin werden 90 % der Patienten mit schweren neurologischen Komplikationen von der Gruppe der in Intubationsnarkose chemonucleolysierten Patienten gestellt, was als Hinweis auf die Schutzfunktion der Schmerzreaktion vor neurologischen Komplikationen bei Chemonucleolyse gewertet wird. Bei den ca. 20 000 in Europa durchgeführten Chemonucleolysen waren schwere neurologische Komplikationen seltener und ihr Verlauf benigner. Hier scheinen sich die Nachteile der aggressiven Marktstrategie zu zeigen, welche seit Wiederzulassung des Chymopapains 1982 von den amerikanischen Herstellern in der Verbreitung der Prozedur verfolgt werden.

Eine weniger dramatische aber häufigere neurologische Komplikation der Chemonucleolyse stellt die traumatische Wurzelschädigung dar. Bei dem lateralen Zugangsweg, welcher bei der Chemonucleolyse zur intradiskalen Injektion benutzt wird, passiert die Nadel in wenigen Millimeter Entfernung die lumbalen Spinalnerven. Eine Penetration des Nerven mit der Injektionsnadel ist hierbei möglich.

Wird die Injektion unter Lokalanästhesie durchgeführt, so ist die Komplikation durch die heftige Schmerzreaktion des Patienten vermeidbar.

Ein vorübergehender Harnverhalt nach Chemonucleolyse wird in einer Häufigkeit von 0,8 - 6 % (PHILBIN,62) von den Autoren angegeben.

Weniger dramatisch sind bei ca. 20 % der Patienten auftretende Spasmen der paravertebralen Muskulatur begleitet von einer erheblichen Lumbago für 1-2 Tage unmittelbar nach der Injektion. Möglicherweise handelt es sich hierbei um die Auswirkungen einer akuten entzündlichen Reaktion des Zwischenwirbelraumes auf das applizierte Enzym (Mc CULLOCH,46).

Zu den methodisch bedingten Komplikationen werden weiterhin die entzündlichen Komplikationen gerechnet.

Es handelt sich hierbei fast ausschließlich um aseptische oder septische Discitiden, wobei die Inzidenz dieser Komplikation von den verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich angegeben wird. Dies mag auch daran liegen, daß nach der Chemonucleolyse auftretende Lumbalgien häufig sind und mit der klinischen Symptomatik einer Discitis verwechselt werden können. Neuroradiologisch feststellbare Veränderungen treten oft erst nach Monaten auf.

In der Hälfte der Fälle, bei denen bioptisch gewonnenes Bandscheibenmaterial kulturell untersucht wurde, konnte eine septische Discitis gesichert werden.

Weitere sehr seltene entzündliche Komplikationen sind der

epidurale und paravertebrale Abszess.

Ein großer Teil der entzündlichen Komplikationen nach Chemonucleolyse ist durch die Einhaltung strikter aseptischer Kautelen im OP vermeidbar.

Schließlich werden noch unspezifische Komplikationen beobachtet wie Herzinfarkt, Thrombophlebitis, Harnverhalt, Entzündungen im Bereich des Urogenitaltraktes, Ileus und meningitische Reizreaktionen, wie Meningismus, Übelkeit und Erbrechen.

Diese Komplikationen sind nicht direkt mit dem Verfahren der Chemonucleolyse korreliert, sondern treten generell bei Patienten nach längerer Bettruhe und unter streßbereitenden therapeutischen Maßnahmen auf.

Die folgende Aufstellung soll einen Überblick über die Ergebnisse der Autoren vermitteln, welche die Häufigkeit von Komplikationen nach der Chemonucleolyse untersucht haben.

Tabelle 19

Komplikationen nach Chemonucleolyse

=====

1. Chymodiactin postmarketing surveillance

AGRE,K.(1), spine 9,5, 1984

N = 29.075, Komplikationsrate insgesamt 0,8 %

Mortalität 0,04%

Mortalität bezogen auf 60.000 CNL-Behandlungen
im Erhebungszeitraum beträgt 0,02%

a) Anaphylaktische Reaktionen: 0,67%

Frauen = 1,2 % Männer = 0,4 %

Lokalanästhesie 0,4 %

Allgemeinnarkose 0,8 %

Mortalität 0,007%

b) Schwere neurologische Komplikationen:	0,07%
5 cerebrale Hämorrhagien	
1 Schlaganfall	
11 Paraplegien	
3 cerebrale Krampfanfälle	
1 Hemiparese	

c) Entzündliche Komplikationen:	0,08%
9 septische Discitis	
12 aseptische Discitis	
1 septische Meningitis nach Discitis	
1 aseptische Meningitis	

d) Todesfälle:	11 = 0,02%
2 auf anaphylaktischen Schock zurückführbar	
3 rupturierte Aneurysmen und Gefäße	
1 Meningitis nach sept. Discitis	
1 Bradyarrhythmie	
1 Lungenembolie	
3 Patienten mit schweren Vorerkrankungen	

2. BOUILLET, R. (5)

Complications de la chemonucleolyse

N = 18.925 keine Todesfälle

a) Allergische Reaktionen	1,9 %
davon anaphylaktische Reaktionen	0,2 %

b) Neurologische Komplikationen:	
leichte Blasenentleerungsstörungen	0,8 %
transiente radikuläre Defizite	0,6 %
 schwere:	
12 Cauda equina Syndrom	0,06%
1 Paraplegie	
1 Grand mal Epilepsie	

Fortsetzung Bouillet, R.

1 hämorrhagische Meningitis

c) Entzündliche Komplikationen:

Discitis 0,27 %

d) Andere Komplikationen:

Thrombosen 0,1 %

Lungenembolien 0,05%

Fieberschübe 0,2 %

persistierende Lumbalgien 2,9 %

Ileus 1 Patient

Pancreatitis 1 Patient

3. ZAMORANO, L. (102):

Komplikationen der Chemonucleolyse in Deutschland

Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin

N = 1.286, Komplikationen gesamt: 2,3 %

keine Todesfälle

a) Allergische Komplikationen

1,63%

anaphylaktische Reaktion 0,47%

angioneurotisches Ödem, Erythem, Urtikaria 0,62%

allergische Spätreaktion 0,54%

Anaphylaktische Reaktion bei Lokalanästhesie:

N = 623 2 Patienten 0,32%

N = 601 4 Patienten 0,83%

b) Neurologische Komplikationen

keine bis auf einen vorübergehenden Harnverhalt

c) Entzündliche Komplikationen:

Discitis 0,23%

paravertebraler Abszess 0,16%

Forts.Zamorano:

peritoneale Reizreaktion	0,08%
--------------------------	-------

d) Unspezifische Komplikationen:

Thrombophlebitis	0,08%
------------------	-------

Hämorrhagische Cystitis	0,08%
-------------------------	-------

4. WATTS,C (93):

Complications of chemonucleolysis for lumbar
disc disease, Neurosurg 1, 2-5 (1977)

N = 13.700, Komplikationen insgesamt	2,9%
--------------------------------------	------

Allergische Komplikationen	1,5%
----------------------------	------

Neurologische Komplikationen	0,4%
------------------------------	------

Kardiovaskuläre, entzündliche und unspezifische Komplikationen	1,0%
---	------

Mortalität 8 Patienten	0,06%
------------------------	-------

2 Patienten anaphylaktischer Schock

1 Lungenembolie

1 Encephalitis

1 Myocardinfarkt

1 Discitis mit Endocarditis

1 perforiertes Bauchaortenaneurysma

1 Aneurysma dissecans der Bauchaorta

5. DANIEL,J., Mc DERMOTT et al. (12):

Chymodiactin in patients with herniated lumbar
intervertebral disc s, Spine,Vol.10,3, 242-249 (1985)

N = 1.498, Mortalität	0,13%
-----------------------	-------

a) Anaphylaktischer Schock	0,86%
----------------------------	-------

Mortalität der Anaphylaxie	0,13%
----------------------------	-------

allergische Reaktion	0,6 %
----------------------	-------

Fortsetzung Daniel et al.:

b) Schwere neurologische Komplikationen	0,13%
---	-------

c) Entzündliche Komplikationen	
--------------------------------	--

Discitis	0,13%
----------	-------

=====

6. SUTTON, J.C. (87):

Canadian experience with chemonucleolysis,
in: Current concepts in CNL, ed.: J.C.Sutton, 1985

N = 189

Anaphylaktischer Schock	0,5%
-------------------------	------

verzögerte allergische Reaktion	1,6%
---------------------------------	------

transiente Miktionsstörung	6,3%
----------------------------	------

Discitis	0,5%
----------	------

=====

5.5 Gegenüberstellung von eigenen Ergebnissen der Chemonucleolyse zu den Ergebnissen anderer Autoren

5.5.1 Chemonucleolyse-Serien anderer Untersucher

Nachdem L. SMITH in der Zeit vom Juli bis Oktober 1963 eine erste Serie von 10 Patienten dem Verfahren der Chemonucleolyse unterzogen hatte und über eine 90%ige Erfolgsquote berichtete (SMITH, 79), wurden in einer ersten Phase der breiten klinischen Anwendung von Chymopapain in den Vereinigten Staaten mehr als 16 000 Patienten dieser Behandlung unterzogen und die Ergebnisse in einer Vielzahl von unkontrollierten klinischen Studien veröffentlicht.

Die Erfolgsquote schwankte von 50 bis über 90 %.

An dieser Streuung zeigt sich die besondere Schwierigkeit bei der Beurteilung des Therapieerfolges der Behandlungsverfahren bei

Lumboischialgie, welche hauptsächlich auf der subjektiven Einschätzung der Schmerzintensität durch den Patienten und den behandelnden Arzt beruht und leicht durch Voreingenommenheit und den Placeboeffekt beeinflusst werden kann.

Desweiteren variiert das Behandlungsergebnis erheblich in Abhängigkeit von unterschiedlichen Kriterien bei der Patientenselektion.

Die heute am meisten gebräuchliche Bewertungsskala geht auf Mc NAB zurück (Mc NAB, 67):

- | | |
|-----------------|---|
| 1) hervorragend | - keine Lumbalgien
keine Ischialgien
- vollständige Wiederherstellung der
Leistungsfähigkeit entsprechend der je-
weiligen Altersgruppe. |
| 2) gut | - beschwerdefrei in Ruhe
- gelegentliche Lumbalgien oder Ischial-
gien nach Anstrengung oder Belastungen |
| 3) gebessert | - ausreichende Besserung von Lumbalgien
und/oder Ischialgien ohne Notwendig-
keit zu weiteren eingreifenden thera-
peutischen (operativen) Maßnahmen |
| 4) ungenügend | - unverändert anhaltende Beschwerden bzw.
Notwendigkeit der operativen Interven-
tion. |

Stellvertretend für eine Vielzahl von veröffentlichten Ergebnissen der Chemonucleolyse seien im Folgenden einige tabellarisch dargestellt:

Tabelle 20

Übersicht über die Ergebnisse der Chemonucleolyse in der Literatur

Autor	Jahr	Zahl d.Pat.	Beobach- tungszeit	Erfolgs- rate	Opera- tion
=====					
Smith,L. (79)	1963	10	2 Monate	90 %	

Smith,L. (83)	1969	207	bis 5J.	83 %	

Ford,L. (19)	1969	126	bis 2J.	69 %	

Day,P. et al. (15)	1974	876	6-70 M.	gut 72% geb.16%	

Tibbets,J. (90)	1974	61	6-30 M.	65 %	

Wiltse et al. (99)	1975	500		76 %	

European Cl. Trials by Disc. Travenol	1978	298	1 J.	gut 65,4% geb.11,4%	11 %

Hacohen,H. et al. (30)	1980	111	2 J.	70 %	23,3%

Javid,M.J. (38)	1980	114	3-6 J.	72 %	

Mc Culloch, J.a. (44)	1980	1580	1,5-10 J.	80 %	
Benoist, M. (3)	1982	120	6M.- 4J.	76 %	
Parkinson, D. (61)	1983	33	12 Jahre	70 %	
Benoist, M. et al. (4)	1983	1270	6 M.	68,5 %	7,9%
Dei-Anang et al. (16)	1984	46	12 M.	83 %	15 %
Klein, H.J. et al. (41)	1984	158	6 M.	71 %	22 %
Hackenbroch et al. (29)	1984	102	3 M.	84,3%	8,8%
Brock, M. (7)	1984	100	6-12 M.	66 %	
Daniel, J. Mc Dermott et al. (12)	1985	1402	6 M.	79-87 %	5,6 %
Zierski et al. (104)	1985	107	3-12 M.	60 %	34,6%
Sutton, J.C. (87)	1985	189	5 J.	79 %	15%
Javid, M.J. (37)	1985	105	9-12 J.	75,2 %	

5.5.2 Die Chymopapain /Placebo Doppelblindstudien

Aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten der unkontrollierten klinischen Studien mit stark differierenden Kriterien bei der Patientenselektion und der Bewertung des Erfolges der Chemonucleolyse wird verständlich, daß trotz offensichtlicher Erfolge die Wirksamkeit der Chemonucleolyse von verschiedenen Autoren angezweifelt wurde (SCHNEIDER,74; SUSSMANN, 85).

Einen besonderen Stellenwert in der Beurteilung der Wirksamkeit der Chemonucleolyse nehmen deshalb die 3 bisher durchgeführten klinischen Studien ein, bei welchen unter Doppelblindkriterien Chymopapain mit einem Placebo verglichen wurde.

Eine Übersicht über diese Studien vermittelt die folgende Tabelle:

Tabelle 21

Die Chymopapain-Doppelblindstudien

=====			
Studie	Schwetchnau	Frazer	Javid

Jahr	1970	1982	1983

Patientenzahl			
Chymopapain	31	30	55
Placebo	35	30	55

Erfolgsquote nach			
6 Monaten			
Chymopapain	58%	80%	73%
Placebo	49%	57%	42%

Fortsetzung

Erfolgsquote nach

1 Jahr

Chymopapain	55%	73%
Placebo	46%	47%

Bandscheibenoperation

nach CNL

Chymopapain	32%	20%	11%
Placebo	46%	40%	

Medikament	Discase 4mg Cystinhydro- chlorid Natrium-EDTA	Discase 8mg	Chymodiac- tin 6000U
------------	--	-------------	-------------------------

Placebo	Cystinhydro- chlorid Rö-KM Natrium-EDTA	NaCl	NaCl
---------	--	------	------

=====

Die erste in diesem Schema aufgeführte Studie wurde im Jahre 1975 durchgeführt, wobei 66 Patienten unter Doppelblindkriterien der Injektion von Chymopapain oder der Injektion eines Placebos unterzogen wurden.

Bei einem Vergleich der Erfolgsraten der Behandlung in beiden Gruppen fand man keinen signifikanten Vorteil von Chymopapain gegenüber Placebo.

Nachdem dieses Ergebnis der von vielen Autoren berichteten erfolgreichen Anwendung von Chymopapain bei über 15000 Patienten innerhalb von 12 Jahren widersprach wird verständlich, daß die Diskussion um die Wirksamkeit des Chymopapains kontrovers blieb

und die Studie von vielen Autoren heftig kritisiert wurde. Im wesentlichen wurden methodische Unzulänglichkeiten wie die Verwendung eines pharmakologisch wirksamen Placebos, einer zu geringen Dosis von Chymopapain oder der Untersuchung eines zu kleinen Patientenkollektivs für das negative Ergebnis verantwortlich gemacht.

In der populären Presse wurde die Kontroverse unter der Schlagzeile "The great Papaya Fracas (das große Chymopapain-spektakel) veröffentlicht (91).

Als Konsequenz auf die kontroverse Diskussion zog die FDA die Zulassung für die allgemeine Verwendung des Enzyms im Jahre 1975 zurück.

Den Empfehlungen der Autoren dieser ersten Doppelblindstudie folgend (MARTINS, 49), wurde 1980 eine zweite Studie in Australien initiiert (FRAZER, 21), wobei sehr strenge Kriterien bei der Patientenauswahl benützt wurden, die doppelte Menge von Chymopapain eingesetzt wurde und als Placebo nur physiologische Kochsalzlösung verwendet wurde.

Hierbei fand sich eine grade statistisch signifikant bessere Wirksamkeit des Chymopapains gegenüber dem Placebo.

In der Absicht, mit einer verbesserten Aufbereitungsform des Chymopapains die Zulassung durch die FDA zu erreichen, wurde 1979 die Smith Laboratories Company durch W. Scott Smith, einem Neffen von L.SMITH gegründet, welche 1981 das Chymodiactin mit einer verbesserten Stabilität und einer erhöhten pharmakologischen Wirksamkeit für eine neue Doppelblindstudie zur Verfügung stellte.

Diese multizentrische Studie (JAVID,39) zeigte eine hochsignifikant bessere Wirksamkeit des Chymopapains gegenüber Placebo. Alle Patienten der Placebogruppe, welche als Mißerfolg gewertet wurden, erhielten eine Chymopapaininjektion, wobei die überzeugende Erfolgsquote von 91% in dieser Gruppe erzielt wurde. Hierauf wurde Chymopapain erneut von der FDA zur allgemeinen

Verwendung freigegeben.

Die 3 Studien, welche oben beschrieben wurden, sind in Aufbau, Durchführung und Analyse der Ergebnisse relativ ähnlich gestaltet. Setzt man eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse voraus, so kann durch eine Analyse der gesammelten Daten die Schwierigkeit der geringen Patientenzahl in den einzelnen Studien umgangen werden.

Hierbei zeigt sich eine 2,6-fach größere Chance eine Verbesserung der Beschwerden nach Chymopapaininjektion zu erreichen im Vergleich zur Placeboinjektion (STEPHEN,83). In allen 3 Studien findet man ein überraschend gutes Abschneiden der mit Placebo behandelten Gruppe (SCHWETSCHENAU, 49%, FRAZER, 57%, JAVID, 43%). Ähnliche Resultate wurden nach der intradiskalen Injektion von Hydrocortison gefunden (GRAHAM,27). Dies scheint nicht nur auf den psychogenen Placeboeffekt zurückzuführen zu sein, sondern auch auf den natürlichen, gutartigen Verlauf der Erkrankung zu beruhen.

5.5.3 Abhängigkeit des Erfolges der Chemonucleolyse vom Geschlecht

SUTTON (87) fand in seinem Patientenkollektiv eine statistisch signifikante Abhängigkeit des Erfolges der Chemonucleolyse vom Geschlecht der Patienten.

85 % der männlichen Patienten hatten ein befriedigendes Ergebnis nach der Chemonucleolyse, während bei den Frauen das Ergebnis nur in 65 % der Fälle befriedigend war.

Unsere Ergebnisse stimmen hiermit tendentiell überein, wenn auch der Unterschied nicht so markant ist.

Tabelle 22

Abhängigkeit des Erfolges der Chemonucleolyse vom Geschlecht der Patienten

=====

Sutton,C. (87)		N = 189	
Männer	107	Erfolgsrate	85 %
Frauen	82	Erfolgsrate	65 %

eigene Ergebnisse:		N = 100	
Männer	58	Erfolgsrate	85 %
Frauen	40	Erfolgsrate	70 %

=====

5.5.4 Abhängigkeit des Erfolges der Chemonucleolyse vom Alter der Patienten

Wir sahen in unserem Patientenkollektiv eine deutliche Abhängigkeit des Erfolges der Chemonucleolyse vom Alter der Patienten.

In der Literatur finden sich zum Teil diese Beobachtung widersprechende Ergebnisse.

BENOIST (64) und SUTTON (87) fanden keine Altersabhängigkeit der Erfolgsquote nach Chemonucleolyse.

ZIERSKI (103) fand in seinem Kollektiv bei den unter 30-jährigen Patienten eine 93%ige Erfolgsquote, während bei den über 30-jährigen Patienten nur in 61 % der Fälle ein Erfolg der Chemonucleolyse zu verzeichnen war.

5.5.5 Ergebnisse der Chemonucleolyse in mehreren Bandscheibenhöhen

In unterschiedlicher Häufigkeit wird von den verschiedenen Anwendern die Chemonucleolyse gleichzeitig in mehreren Bandscheibenhöhen durchgeführt.

Hierbei wird in der Literatur über keinen signifikanten Unterschied der Erfolgsraten in Abhängigkeit von der Anzahl der injizierten Bandscheibenhöhen berichtet.

Tabelle 23

Injizierte Bandscheibenhöhen

=====					
Autor	Agre	Benoist	Sutton	Zierski	eigene Serie

N	29000	990	189	100	100

1 Höhe	76,1%	65,7%	57,6%	85%	83%
5/S1	26,7%			32%	32%
4/5	41,3%			48%	50%
3/4	8,1%			5%	1%

2 Höhen	22,1%	32,6%	39,2%	15%	17%
4/5 + 5/S1	16,9%				15%
3/4 + 4/5	4,9%				2%
3/4 + 5/S1	0,3%				

3 Höhen	1,8%	1,7%	3,2%	0%	0%
=====					

In unserem eigenen Kollektiv schnitten jedoch die Patienten mit Injektion von zwei Höhen deutlich schlechter ab.

Einige Argumente sprechen gegen die Anwendung der Chemonucleolyse in mehreren Bandscheibenhöhen gleichzeitig (Mc CULLOCH, 45).

Die Chemonucleolyse dient ausschließlich der Behandlung eines weichen Bandscheibenvorfalles. Nachdem in der weit überwiegenden Anzahl der Fälle ein solcher nur in einer Bandscheibenhöhe auftritt, ist die Chemonucleolyse wie auch die offene Bandscheibenoperation nur für die betroffene Bandscheibenhöhe indiziert.

Findet sich bei der neuroradiologischen Diagnostik ein Bandscheibenvorfall in mehreren Höhen, so sollte dennoch nur diejenige Bandscheibenhöhe injiziert werden, welche für die klinische Symptomatik verantwortlich ist.

In aller Regel handelt es sich dabei um ein monoradikuläres Syndrom.

Die Injektion von neuroradiologisch auffälligen, aber klinisch asymptomatischen Bandscheibenhöhen würde zu einer unsinnigen und gefährlichen Ausweitung der Anwendung der Chemonucleolyse führen.

Es ist zu vermuten, daß die Injektion von mehreren Bandscheibenhöhen ein höheres Risiko an technischen Komplikationen in sich birgt, insbesondere wenn die etwas schwerer zugängliche lumbosakrale Bandscheibenhöhe involviert ist, auch wenn hierüber statistisch eindeutige Zahlen fehlen.

Tabelle 24

Abhängigkeit der Erfolgsrate der Chemonucleolyse von der Anzahl injizierter Bandscheibenhöhen

1. Benoist (4)	N = 990
1 Höhe	75 % Erfolgsrate
2 Höhen	77 % Erfolgsrate
3 Höhen	76 % Erfolgsrate

2. Sutton (87)	N = 189
1 Höhe	77 % Erfolgsrate
2 Höhen	79 % Erfolgsrate
3 Höhen	67 % Erfolgsrate

3. Zierski (104)
kein Unterschied der Erfolgsraten von einer oder zwei Höhen.

4. Eigene Patienten	
1 Höhe	A = 36%, B= 20%, C= 12%, D=6%, OP = 26%
2 Höhen	A = 17,5% B= 6%, C= 35,5%, D=12%, OP = 29%

5.5.6 Rückbildung neurologischer Defizite nach Chemonucleolyse

Übereinstimmend wird von allen Untersuchern eine bis zu 100%ige Rückbildung von vor der Chemonucleolyse bestehenden Paresen nach der Behandlung angegeben. Sensibilitätsstörungen bildeten sich bei dem überwiegenden Anteil der Patienten zurück. Die diesbezüglichen Beobachtungen am eigenen Kollektiv lagen an der unteren Grenze der in der Literatur berichteten Rückbildungsquoten.

Tabelle 25

Rückbildung neurologischer Defizite nach Chemonucleolyse

=====	
Benoist, M. et al. (3)	N = 120
Paresen bestanden bei	27 %
Rückbildung 6 Monate nach CNL bei	97 %
Sensibilitätsstörungen bestanden bei	21 %
Rückbildung 6 Monate nach CNL bei	68 %
Erloschener ASR bei	30 %
Erholung des ASR nach 6 Monaten	8,3 %

Javid, M.J. (38)	N = 114
Paresen bildeten sich 1 Jahr nach CNL zurück bei	81,6 %
Sensibilitätsstörungen erholten sich 1 Jahr nach CNL bei	65,7 %

Wiltse, L.L. (100)	N = 500
Rückbildung neurologischer Defizite innerhalb 1 Jahr nach CNL bei	74 %

Kaiser, P. et al. (40)	N = 59
Rückbildung bzw. deutliche Besserung nach 3 Monaten nach CNL	
Parese	100 %
Sensibilitätsstörungen	83 %

Eigene Patienten	N = 100
nach CNL rückgebildete Paresen bei	64 %
nach CNL rückgebildete Sensibilitätsstör. bei	46 %
nach CNL + BS-OP bildeten sich zurück Paresen	84 %
Sens.Stör.	60 %
=====	

5.5.7 Intraoperativer Befund bei Bandscheibenoperation nach erfolgloser Chemonucleolyse

Bei den verschiedenen Untersuchern schwankt die Operationsrate nach erfolgloser Chemonucleolyse zwischen 7,9 % und 34,6 %. Sequestrierte Bandscheibenvorfälle fanden sich in einem Drittel bis zu einer Hälfte der Fälle.

Unsere Ergebnisse mit einer Operationsquote von 26 % und einem Anteil von freien oder subligamentären Sequestern beim intraoperativen Befund von 30 % stimmen somit mit den Beobachtungen anderer Autoren überein.

Tabelle 26

Intraoperativer Befund bei Bandscheibenoperation nach erfolgloser Chemonucleolyse

=====

1. Benoist, M. (3)

N = 120, Versager 24 %, OP nach CNL 17,5 %

Sequestrierter BS-Vorfall	3 Pat.
Subligamentärer und extraligamentärer BS-Vorfall	6
Protrusion	3
BS-Vorfall in anderer Höhe	1
Spinale Stenose	6
intraoperativer Befund o.B.	2

nach BS-OP waren 76 % der Patienten gebessert.

2. von Salis-Soglio et al. (71)

N = 59, Versager 29 %, OP nach CNL 15,3 %

Sequestrierter BS-Vorfall	4 Pat.
Protrusion	3
Enger Spinalkanal	5

3. Brock, M. (7)

N = 100, OP nach CNL 24 %

Sequestrierter BS-Vorfall	12 Pat.
Protrusion	7
ossäre Einengung	5

4. Zierski, J. (104)

N = 107, OP nach CNL 34,5 %

teils sequestrierter BS-Vorfall	27 Pat.
Protrusion	3
ossäre Stenose, epidurale Varikosis	7

5. Hachon, H. et al. (30)

N = 111, BS-OP nach CNL 23 %

teils sequestrierte BS-Vorfälle	10 Pat.
Protrusion	5
BS-Vorfall in anderer Höhe	1
ossäre Stenosen	8
intraoperativ o.B.	2

6. Benoist, M. et al.(4)

N = 1270, BS-OP nach CNL 7,9 %

sequestrierter BS-Vorfall	20 Pat.
sub- und extraligamentärer Vorfall	52
ossäre Stenose	18
intraoperativ o.B.	11
postoperative Besserung der Beschwerden insges.	67
bei sequestrierten BS-Vorfällen	100
bei ossären Stenosen	60
bei unauffälligen intraoperativ.Befunden	30

7. Görge, H.H., et al. (26)

N = 242, OP = 50 Patienten

a) zeitliches Intervall zwischen CNL und OP:

1. - 14. Tag	post CNL	20 Pat.
15. - 28. Tag	" "	10
29. - 60. Tag	" "	10
61. - 120. Tag	" "	4
4. - 6. Mon.	" "	2
mehr als 6 Mon.	" "	4

b) Symptome, die zur BS-OP führten:

keine Besserung nach CNL	43 Pat.
vorübergehende Besserung nach CNL	7
Cauda-Syndrom	2

c) Intraoperativer Befund:

Kompression durch Bandscheibenmaterial allein:

Protrusion oder Prolaps	6 Pat.
Subligamentärer Sequester	5
Freier Sequester	7
insgesamt	18 Pat.

Kompression durch knöcherner Einengung allein:

Osteochondrose, enger Recessus lateralis oder spinale Stenose	4 Pat.
---	--------

Kompression durch Bandscheibenmaterial und knöcherner Einengung:

Bandscheibenvorfall und Osteochondrose	27 Pat.
Bandscheibenvorfall und spinale Stenose	1
insgesamt	28 Pat.

=====

Die von BENOIST beobachtete Abhängigkeit des postoperativen Erfolges vom intraoperativen Befund zeigt sich auch in unserem Patientenkollektiv.

Patienten mit einem unauffälligen intraoperativen Befund wiesen ein wesentlich schlechteres Ergebnis auf als die Patienten bei welchen ein, teils sequestrierter, Bandscheibenvorfall entfernt werden konnte.

5.6 Gegenüberstellung von Chemonucleolyse und offener Bandscheiben-OP

Es ist wesentlich schwieriger, die Ergebnisse der Chemonucleolyse mit denen nach Durchführung einer offenen Bandscheibenoperation zu vergleichen, als einen Vergleich der Wirksamkeit von der Injektion von Chymopapain und Placebo durchzuführen. Umso größer wäre jedoch die Bedeutung eines direkten Vergleiches nachdem es sich hierbei um die beiden konkurrierenden Methoden der Behandlung des lumbalen Bandscheibenvorfalles handelt.

Naturgemäß sind Doppelblindstudien nicht durchführbar.

Des weiteren bestehen prinzipielle Unterschiede zwischen der Indikation zur Chemonucleolyse und der Indikation zur offenen Bandscheibenoperation.

Nicht zuletzt aus diesen Gründen differieren die Ergebnisse der bisher veröffentlichten 8 Vergleichsstudien der Chemonucleolyse mit der Bandscheibenoperation erheblich voneinander.

Zwei der Untersucher fanden bessere Ergebnisse in der Gruppe der chemonucleolysierten Patienten als in der Gruppe der Patienten, welche einer offenen Bandscheibenoperation unterzogen worden (NORDBY, 59; DABEZIES, 11).

Zwei Untersucher fanden identische Ergebnisse bei beiden Behandlungsmethoden (ROBERTS, 60; LEAVITT, 43).

Vier Untersucher schließlich berichteten über eine höhere Erfolgsquote bei der Gruppe der Bandscheiben-operierten Patienten als bei den chemonucleolysierten Patienten (WATTS, 95; EJESKAR, 18; CRAWSHAW, 10; MAROON, 48).

Alle Untersucher fanden eine deutlich verkürzte Krankenhausverweildauer bei den mit Chemonucleolyse behandelten Patienten.

Als gemeinsamen Nenner aller oben angeführten Studien kann die verkürzte Krankenhausverweildauer und die schnellere Aufnahme der Arbeitstätigkeit nach Chemonucleolyse im Vergleich zu den

Bandscheiben-operierten Patienten angesehen werden, wenn die Chemonucleolyse erfolgreich war. Dem steht eine deutlich höhere Erfolgsquote bei der Durchführung der offenen Bandscheibenoperation gegenüber insbesondere bei Anwendung der mikrochirurgischen Technik, wie sie 1973 von WILLIAMS eingeführt wurde (97).

Das Prinzip der Mikrodiskektomie besteht in der Vermeidung von narbigen Veränderungen sowohl im epiduralen Raum wie auch in der paravertebralen Muskulatur, in dem über einen möglichst kleinen Zugang mit minimaler Traumatisierung und nach Möglichkeit Beschränkung auf eine Bandscheibenhöhe der Bandscheibenvorfall unter Zuhilfenahme des Operationsmikroskopes exzidiert wird.

Eine Übersicht über die veröffentlichten Ergebnisse einiger Autoren nach offener Bandscheibenoperation vermittelt die nachfolgende Aufstellung.

Tabelle 27

Ergebnisse der offenen Bandscheibenoperationen

Autor und Technik	Jahr	Pat.zahl	Re-OP	Komplikat.	befried. Result.
=====					
Schramm (75)			keine		
konvention.Techn.	1978	3 238	Angaben	5 %	80 %

Williams (96)					
mikrochir.Techn.	1978	530	5,3 %	0 %	98 %

Wilson 98)					
mikrochir.Techn.	1981	100	4 %	7 %	96 %

Goald (25)					
mikrochir.Techn.	1981	477	7,7 %	0,6 %	97 %

Ebeling (17)	1986	485	6,5 %	8,2 %	92 %

Insgesamt differieren die Ergebnisse bei Anwendung der konventionellen Operationstechnik von 56 % befriedigenden Resultaten 70 - 95% befriedigende Resultate (BUSHE,8; THOMALSKE, 88), während die Erfolgsrate bei Anwendung der mikrochirurgischen Technik zwischen 88 % (COOPER,9) und 98 % (WILLIAMS,96) schwankt.

5.7 Komplikationen nach Bandscheibenoperation

Ein Vorteil der Chemonucleolyse gegenüber der Bandscheibenoperation besteht in der geringeren Inzidenz von Komplikationen. Dies trifft insbesondere auf entzündliche Komplikationen und allgemeine postoperative Komplikationen zu. Die Ursache hierfür dürfte in der rascheren Mobilisierung der Patienten nach Chemonucleolyse, im jüngeren Alter der potentiellen Kandidaten für die Chemonucleolyse und dem damit verbundenen besseren Gesundheitszustand, dem Ausschluß von Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, insbesondere des kardiovaskulären Systems sowie von Patienten mit schnell progredienten neurologischen Ausfällen und in der geringeren Traumatisierung durch den Eingriff zu suchen sein.

Die perioperative Mortalität scheint für beide Behandlungsmaßnahmen des lumbalen Bandscheibenvorfalles vergleichbar zu sein (ROBERTS,64). Stellvertretend für eine Vielzahl von Veröffentlichungen seien in der folgenden Tabelle die von 3 Autoren berichteten Komplikationshäufigkeiten nach lumbaler Bandscheibenoperation dargelegt.

Tabelle 28

Komplikationen nach lumbalen Bandscheibenoperationen

1. EBELING, V. et al., 1986 (17)

Mikrodiskektomie, N = 485

Intraoperative Duraverletzung	3,9%
postoperativ neues neurologisches Defizit	7,2%
Epifasciale Infektion	3,3%
Subfaciale Infektion	0,2%
Discitis	0,8%
Cystitis	2,5%
Thrombophlebitis	1,4%
Lungenembolie	0,2%
Gesamtkomplikationsrate	15,6%
Mortalität	0,40%

2. SALENIUS, P. et al., 1977 (70)

Standardtechnik, N = 886

Wundinfektion	1,9%
Discitis	0,4%
Lungenembolie	0,2%
Mortalität	0,2%

3. SCHEPELMANN, F. et al., 1977 (72)

N = 1.492

Epifasciale Infektion	18,4%
Subfasciale Infektion	0,5%

Discitis	1,5%	
	septisch	17%
	aseptisch	83%
postoperativ neues neurologisches Defizit		15,8%
Cystitis		10,3%
Thrombophlebitis		1,5%
Lungenembolie		1,1%
Epiduraler Abszess		0,2%
Meningitis		0,2%
Pneumonie		0,6%
Neurologische Blasen- oder Mastdarmstörung		
länger als 3 Tage postoperativ		4,2%
=====		

6. Zusammenfassung - Stellenwert der CNL in der Behandlung des lumbalen Bandscheibenvorfalles

30 Jahre nach den ersten experimentellen Untersuchungen der Wirkungen und der therapeutischen Anwendbarkeit von Chymopapain stellt die Chemonucleolyse heute ein etabliertes Behandlungsverfahren des lumbalen Bandscheibenvorfalles dar. Dennoch ist das eigentliche Wirkungsprinzip noch nicht restlich geklärt.

Zum Teil kann die Wirkung auf eine mechanische Entlastung der affizierten Nervenwurzel durch Volumenabnahme der prolabierte Bandscheibe zurückgeführt werden. Zum Teil wird aber auch eine direkte Wirkung des Enzyms auf marklose nocizeptive Nervenfasern des hinteren Längsbandes und der dorsalen, äußeren Anteile des Anulus fibrosus im Sinne einer "chemischen Neurektomie" angenommen.

Weitere Arbeiten auf diesem Gebiet, z.B. mit histologischer Untersuchung von Bandscheibenmaterial, welches bei einer offenen Bandscheibenoperation nach erfolgloser Chemonucleolyse gewonnen wurde unter Anwendung von speziellen Färbemethoden mit Darstellung dieser marklosen Nervenfasern wären auch von praktischem

Interesse, da aus neueren Erkenntnissen der Wirkungsweise des Chymopapains möglicherweise eine Änderung der Indikation zur Chemonucleolyse resultieren würde.

Die Wirksamkeit der Chemonucleolyse in der Behandlung von auf BS-Vorfälle zurückführbaren Lumboischialgien wurde in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen, hierunter auch Doppelblindstudien mit Vergleich von intradiskaler Chymopapain oder Placebo-Injektion sowie Vergleichsstudien von Chemonucleolyse und offener Bandscheibenoperation.

Befriedigende Therapieergebnisse fanden sich bei ca. 70-80 % der behandelten Patienten unter kritisch und realistischer Betrachtung. Dem steht eine Erfolgsrate von ca. 90 % der offenen Bandscheibenoperation gegenüber. Die Vorteile der Chemonucleolyse gegenüber der Bandscheibenoperation bestehen in dem geringeren Operationstrauma und der kürzeren stationären Behandlungsdauer und schnelleren Wiedereingliederung in das berufliche Leben falls die Chemonucleolyse erfolgreich war.

Desweiteren werden wesentlich weniger Komplikationen, insbesondere entzündlicher und allgemein postoperativer Art, bei der Chemonucleolyse im Vergleich zur Bandscheibenoperation gesehen.

Von ganz entscheidendem Einfluß auf die Erfolgsrate der Chemonucleolyse ist die richtige Indikationsstellung.

M.J. JAVID stellt in seiner Arbeit: Efficacy of chymopapain chemonucleolysis (37) fest, "jeder Patient, der ein Kandidat für die Chemonucleolyse ist, sollte ebenso ein Kandidat für die offene Bandscheibenoperation sein". Die Umkehrung dieses Satzes gilt jedoch nicht.

Eine ganze Reihe von Ursachen für das Auftreten eines radikulären Kompressionssyndromes sind nur durch die operative Therapie zu beseitigen. Hierzu zählen Wurzelkompressionssyndromen durch degenerative hypertrophische Veränderungen mit knöcherner Enge des lateralen Rezessus, spinale Stenosen und insbesondere sequestrierte Bandscheibenvorfälle.

Für die Chemonucleolyse kommen nur Patienten infrage, welche unter einem auf konservative Therapie refraktärem, monoradikulärem Schmerzsyndrom, evtl. begleitet von segmentalen neurologischen Ausfällen mit einem computertomographisch und/oder myelographisch zur Klinik korrelierendem Befund, leiden.

Die konservative Therapie sollte mindestens 2 Wochen unter stationären Bedingungen oder 8-12 Wochen unter ambulanten Bedingungen durchgeführt worden sein.

Im Rahmen der neuroradiologischen Diagnostik kommt der Computertomographie die entscheidende Bedeutung zu. Nachdem in einem Drittel bis zur Hälfte der nach erfolgloser Chemonucleolyse nachoperierten Patienten als Ursache der persistierenden Beschwerden ein sequestrierter Bandscheibenvorfall intraoperativ gefunden wurde, muß eine sorgfältige computertomographische Untersuchungstechnik zum Ausschluß von Patienten mit sequestrierten Bandscheibenvorfällen von der Chemonucleolyse führen.

Trotz der großen Fortschritte und enormen Verbesserungen des Auflösungsvermögens dieses Verfahrens in der letzten Zeit wären hier in Anbetracht der übersehenen sequestrierten Bandscheibenvorfälle noch weitere Fortschritte wünschenswert. Die diagnostische Unsicherheit vor Durchführung der Chemonucleolyse muß als entscheidender Nachteil dieser Methode im Vergleich zur offenen Bandscheibenoperation gewertet werden, da der in Abhängigkeit vom intraoperativen Befund ein variables Vorgehen, wie z.B. Exploration einer weitgeren Bandscheibenhöhe bei unauffälligen Verhältnissen in der zunächst freigelegten Bandscheibenhöhe oder Durchführung einer Laminektomie bei intraoperativ gefundener ossärer Einengung möglich ist.

Aus diesem Grund muß auch die Anwendung der Chemonucleolyse bei Patienten mit unsicherem neuroradiologischen Befund vermieden werden, was die Indikation deutlich eingrenzt.

Kontroverse Meinungen herrschen über die Wahl des geeigneten Anästhesieverfahrens. Während von den Befürwortern der Lokalanästhesie die geringere Inzidenz anaphylaktischer Zwischenfälle und die raschere Behandelbarkeit solcher Ereignisse aufgrund von durch den wachen Patienten geäußelter subjektiver

Frühsymptome einer beginnenden Reaktion argumentativ verwandt wird, halten die Vertreter der Allgemeinnarkose diese wegen der durch die Schmerzreaktion des Patienten bedingten erschwerten Durchführung der intradiskalen Injektion für unumgänglich.

Bei unserem ausschließlich in Allgemeinnarkose injizierten Patienten sind bisher schwere anaphylaktische Zwischenfälle oder ein Übergang des Chymopapains in den Subarachnoidalraum über eine versehentliche Penetration einer Nervenwurzel mit den gefürchteten schweren neurologischen Komplikationen nicht aufgetreten.

In Deutschland wird ca. die Hälfte aller Chemonucleolysen unter Lokalanästhesie durchgeführt, die andere Hälfte erfolgt in Allgemeinnarkose (ZAMORANO, 1972). Bei einem sehr geringen Anteil der Chemonucleolysen wird die Periduralanästhesie angewandt. Ob hier ein gangbarer Weg vorliegt, die Vorteile beider Narkoseverfahren ohne zusätzliche neue Risiken miteinander zu verbinden, wird noch zu ermitteln sein.

Unsere Ergebnisse zeigen eindeutig geringere Erfolgsquoten der Chemonucleolyse in den höheren Altersgruppen. Dies steht in einem gewissen Widerspruch zu Beobachtungen anderer Anwender, welche hier keinen Unterschied in den Ergebnissen feststellen konnten. Da im Alter in zunehmendem Maße degenerativ-hypertrophische Prozesse mit konsekutiver ossärer Einengung der Spinalwurzeln eine Rolle spielen und außerdem die chemische Zusammensetzung des Nucleus pulposus sich zugunsten von kollagenen Bestandteilen verändert, sollte eine obere Altersgrenze für die Indikation zur Chemonucleolyse gesetzt werden. Die Erfahrungen mit der Chemonucleolyse jugendlicher Bandscheiben sind naturgemäß noch recht dürftig.

Wir halten die Durchführung der Chemonucleolyse in mehreren Bandscheibenetagen nur beim Vorliegen von klinisch relevanten symptomatischen Vorfällen in den betreffenden Höhen für vertretbar. Das deutlich schlechtere Ergebnis dieses Patientenkollektivs in unserer Serie rechtfertigt unsere ablehnende Haltung gegen eine unkritische Mehrfachinjektion.

Unter den vorbestehenden neurologischen Ausfällen zeigten die Paresen bei weitem die höchste Rückbildungsquote nach der Chemonucleolyse. Sensible Defizite bildeten sich nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle zurück. Keine Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren fanden wir bei Untersuchung des Erfolges der Chemonucleolyse in Abhängigkeit von der Dauer vorbestehender Beschwerden. Wider unserer Erwartung schnitten die Patienten mit lang vorbestehenden Beschwerden besser ab als diejenigen mit nur Monate vorher aufgetretenen Beschwerden.

Um die Quote von Patienten mit lumbalen Bandscheibenvorfällen zu ermitteln, die gegebenenfalls für eine Chemonucleolyse geeignet wären, analysierten wir den intraoperativen Befund der letzten 100 an unserer Klinik erfolgten offenen Bandscheibenoperationen. Scheiden hiernach Patienten mit sequestrierten BS-Vorfällen und solche mit ossärer Einengung sowie Patienten mit für die Chemonucleolyse nicht geeigneter neurologischer Symptomatik und nicht der optimalen Altersgruppe zugehörige Patienten als potentielle Kandidaten für die Chemonucleolyse aus, so ergibt sich, daß nur ca. ein Fünftel aller Patienten mit einem lumbalen Bandscheibenvorfall geeignete Kandidaten für die Durchführung einer Chemonucleolyse darstellen.

Problematisch und unbefriedigend ist der verzögerte Heilungsverlauf bei nicht erfolgreicher Chemonucleolyse. Im Gegensatz zur verkürzten Krankenhausverweildauer bei gutem Ansprechen auf die Chemonucleolyse müssen nämlich die Patienten, welche nach der obligatorischen Wartezeit von ca. 3-4 Wochen nicht gebessert sind wegen der dann notwendigen offenen Bandscheibenoperation eine wesentlich längere Krankenhausverweildauer in Kauf nehmen als Patienten, die unmittelbar einer offenen Bandscheibenoperation zugeführt werden.

Die Chemonucleolyse kann also lediglich eine ergänzende Behandlungsform im Rahmen der Therapie des lumbalen Bandscheibenvorfalles bei Erfüllung von ganz bestimmten Kriterien klinischer und neuroradiologischer Art sein. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit einem lumbalen Wurzelkompressionssyn-

drom wird weiterhin einer offenen Bandscheibenoperation zugeführt werden müssen.

Literaturverzeichnis

1. **Agre,K., Wilson,R.R., Brim,M., Mc Dermott,D.J.:**
Chymodiactin postmarketing surveillance.
Spine 9: 479-485 (1984)
2. **Apfelbach,H.W., Jacobs,R.L., Ray,R.D.:**
Chemonucleolysis in the treatment of low back pain and sciatica.
Surg Clin North Am 55: 181-197 (1975)
3. **Benoist,M., Deburge,A., Heripret,G., Busson,J., Rigot,J., Cauchoix,J.:**
Treatment of lumbar disc herniation by chymopapain chemonucleolysis.
Spine 7: 6, 613-617 (1982)
4. **Benoist,M.:**
Chemonucleolysis results of a european survey.
Acta Orthop Belg 49: Suppl.1, 32-47 (1983)
5. **Bouillet,R.:**
Complications de la chemonucleolyse.
Zur Veröffentlichung anstehend in: Acta Orthop Belg Anfang 1987
6. **Branemark,P.I., Ekholm,R., Lundskog,M.L.:**
Tissue response to chymopapain in different concentrations.
Clin Orthop 67: 52-67 (1969)
7. **Brock,M., Mayer,H.M., Görge,H.H.:**
Die Chemonucleolyse mit Chymopapain.
Deutsches Ärzteblatt 81: 41, 2965-9 (1984)

8. **Bushe,K.A., Deftereos,Th., Schaefer,E.R.:**
Lumbago und Wurzelischialgie.
Dtsch med Wschr 93: 1171-1176 (1981)
9. **Cooper,D.F., Feuer,H.:**
Lumbar microdiscectomy.
J Indiana State Med Assoc 74: 10, 674-675 (1982)
10. **Crawshaw,C., Frazer,A.M., Merrian,W.F., Mulholland,R.C.:**
A comparison of surgery and chemonucleolysis in the treatment of sciatica.
Spine 9: 195-198 (1984)
11. **Dabezies,E.J., Brunet,M.:**
Chemonucleolysis versus laminectomy.
Orthopedics 1: 26-29 (1978)
12. **Daniel,J., Mc Dermott,Ph.D.:**
Chymodiactin in patients with herniated lumbar intervertebral discs.
Spine 10: 3, 242-249 (1985)
13. **Davidson,E.A., Woodhall,B.:**
Biochemical alterations in herniated intervertebral discs.
J Biol Chem 234: 2951-54 (1959)
14. **Day,P.L.:**
Lateral approach for lumbar discogram and chemonucleolysis.
Clin Orthop 67: 90-93 (1969)
15. **Day,P.L.:**
Early, interim and longterm observations on chemonucleolysis in 876 patients with special comments on the lateral approach.
Clin Orthop 99: 64-67 (1974)

16. **Dei-Anang,K., Voth,D., Knorre,D.:**
Chemonucleolyse: eine Alternative zur operativen Behandlung
des lumbalen Bandscheibenvorfalles?
in: Neuroorthopädie 3, Hrsg. P. Hohmann, Springer-Verlag
(1985)
17. **Ebeling,U., Reichenberg,W., Reulen,H.J.:**
Results of microsurgical lumbar discectomy.
Acta Neurochirurg (1986)
18. **Ejeskär,A., Nachemson,A., Herberts,P., Lysell,E.,
Andersson,G., Irstam,L., Peterson,L.E.:**
Surgery versus chemonucleolysis for herniated lumbar discs.
Clin Orthop 174: 236-242 (1983)
19. **Ford,L.:**
Clinical use of chymopapain in lumbar and dorsal disc
lesion.
Clin Orthop 67: 81-85 (1969)
20. **Ford,L.:**
Experimental study of chymopapain in cats.
Clin Orthop 67: 68-71 (1969)
21. **Frazer,R.D.:**
Chymopapain for the treatment of intervertebral disc
herniation, a preliminary report of a double-blind study.
Spine 7: 6, 608-612 (1982)
22. **Frazer,R.D.:**
Chymopapain for the treatment of intervertebral disc
herniation, a final report of a double-blind study.
Spine 9: 8, 815-818 (1984)

23. **Garvin,P.J., Jennings,P.B., Smith,L.:**
Chymopapain: a pharmacological and toxicological evaluation
in experimental animals.
Clin Orthop 42: 204-223 (1965)
24. **Gesler,R.M.:**
Pharmacologic properties of chymopapain.
Clin Orthop 67: 47-51 (1969)
25. **Gould,H.J.:**
Microlumbar discectomy: follow-up of 477 patients.
Microsurgery 2: 2, 95-100 (1981)
26. **Görge,H.H., Brock,M., Curio,G., Mayer,H.M.:**
Surgical findings in 50 cases of failed chemonucleolysis
with chymopapain.
Surg Neurol 25: 563-567 (1986)
27. **Graham,C.E.:**
Chemonucleolysis: a double-blind study comparing chemo-
nucleolysis with intradiscal hydrocortisone in the treat-
ment of backache and sciatica.
Clin Orthop 117: 179-192 (1976)
28. **Hackenbroch,M.H., Waldecker,B., Prömpel,C.:**
Der lumbale Bandscheibenvorfall - Korrelation computer-
tomographischer und myelographischer Befunde mit Opera-
tionsbefunden.
Rö Blatt 36: 188 (1983)
29. **Hackenbroch,M.H., Bruns,H., Laturnus,H.:**
Erfahrungen mit der Chemonucleolyse. In: Neuroorthopädie 3,
Hrsg D Hohmann, Springer-Verlag (1985)

30. **Hacohen,H., Mattmann,E.:**
Über die Chemonucleolyse als ergänzende Diskushernienbe-
handlung.
Therapeutische Umschau 39: 22-29 (1982)
31. **Hall,B., Mc Culloch,J.A.:**
Anaphylactic reactions following intradiscal injection of
chymopapain under local anaesthesia.
J Bone Joint Surg 65: 1215-1219 (1983)
32. **Haughton,V.M., Eldevik,O.P., Magnaes,B., Amundsen,P.:**
A prospective comparison of computed tomography and myelo-
graphy in the diagnosis of herniated lumbar disc.
Radiology 142: 103-110 (1982)
33. **Hejna,W.F.:**
Chemonucleolysis of herniated lumbar discs.
Am Fam Physician 27: 5, 97-103 (1983)
34. **Hirsch,C., Ingelmark,B.E., Miller,M.:**
The anatomical basis for low back pain. Studies on the
presence of sensory nerve endings in ligamentous, cap-
sular and intervertebral disc structures in the human
lumbar spine.
Acta Orthop Scand 33: 1-17 (1963)
35. **Hirsch,C.:**
Studies on the pathology of low back pain.
J Bone Joint Surg 41: 237 (1959)
36. **Jansen,E.F., Balls,A.K.:**
Chymopapain: a new crystalline proteinase from papaya
latex.
J Biolog Chem 137: 459-460 (1941)

37. **Javid,M.J.:**
Efficacy of chymopapain chemonucleolysis.
J Neurosurg 62: 662-666 (1985)

38. **Javid,M.J.:**
Treatment of herniated lumbar disk syndrome with
chymopapain.
Jama 243: 20, 2043-2048 (1980)

39. **Javid,M.J., Nordby,G.L., Ford,L.T., Hejna,W.J.,
Whisler,W.W., Barton,CH., Millet,D.K., Wiltse,C.L., Widell,
E.H., Boyd,R.J., Newton,St.E., Thisted,R.:**
Safety and efficacy of chymopapain in herniated nucleus
pulposus with sciatica.
Jama 249: 2489-2494 (1983)

40. **Kaisser,P., Gördes,W., Resen,T., Reither,R., Heller,H.J.:**
Erfahrungen mit der Discolyse - Indikation, Patienten-
selektion, Prognose und Ergebnisse.
In: Neuroorthopädie 3, Hrsg. D.Hohman, Springer-Verlag
(1985)

41. **Klein,H.J.:**
Untersuchungen und Befunde nach der Chemonucleolyse mit
Chymopapain.
In: Neuroorthopädie 3, Hrsg. D. Hohmann, Springer-Verlag
(1985)

42. **Laturnus,H., Waldecker,B., Hackenbroch,M.H., Prömper,C.:**
Der Stellenwert der Computertomographie der lumbalen Wir-
belsäule bei der Chemonucleolyse.
In: Chemonucleolyse Hrs. R. Schleberger, Enke -Verlag
(1986)

43. **Leavitt,F., Garron,D.C., Whisler,W.W., D Angelo,C.M.:**
A comparison of patients treated by chymopapain and laminectomy for low pain using a multidimensional pain scale.
Clin Orthop 146: 136-143 (1980)
44. **Mc Culloch,J.A.:**
Chemonucleolysis: Experience with 2000 cases.
Clin Ortho Rel Res 146: 128-135 (1980)
45. **Mc Culloch,J.A.:**
One level or many levels?
Alternatives in spinal surgery 3: 1, 3 (1986)
46. **Mc Culloch,J.A., Mac Nab,J.:**
Sciatica and chymopapain.
Williams and wilkins, Baltimore/London (1983)
47. **Mac Nab, Mc Culloch,J.A., Weiner,DS.:**
Chemonucleolysis.
Can J Surg 14: 280 (1971)
48. **Maroon,J.C., Abla,A.:**
Microdiscectomy versus chemonucleolysis.
Neurosurgery 16: 644-649 (1985)
49. **Martins,A.N., Ramirez,A., Johnston,J., Schwetschenau, P.R.:**
Double-blind evaluation of chemonucleolysis for herniated lumbar discs. Late results.
J Neurosurg 49: 816-827 (1978)
50. **Mayer,H.M., Brock,M.:**
Chymopapain-Allergie. Die diagnostische Wertigkeit eines Hauttestes vor und nach Chemonucleolyse.
Neurochirurgia 28: 51-56 (1985)

51. **Morris,J.:**
Complications of chemonucleolysis.
Presented at spine update 84, San Francisco, Cal. (1984)
52. **Moss,J.:**
Anästhesia for chemonucleolysis.
Royal Soc Med 72: 61-69 (1985)
53. **Moufardij,N.A., Hardy,R.W., Weinstein,M.A.:**
Computed tomographic, myelographic and operative findings
in patients with suspected herniated lumbar discs.
Neurosurgery 12: 2, 184-188 (1983)
54. **Müller,U.:**
Patient selection for chemonucleolysis with chymopapain.
In: Current concepts in chemonucleolysis ed C. Sutton
(1985)
55. **Müller,U., Biscopig J., Schwetlick,G.:**
Ergebnisse der Behandlung von Bandscheibenvorfällen durch
Chemonucleolyse mittels Chymopapain. In: Neuroorthopädie 3
Hrsg D Hohmann (1986)
56. **Muldoon,S.M., Moss,J., Freas,W., Roizen,M.F.:**
Anaesthesia for chemonucleolysis.
Clin Anesthesiol 2: 289 (1984)
57. **Murphy,F.:**
Sources and patterns of pain in disc disease.
Clin Neurosurg 15: 343-351 (1968)
58. **Naylor,A.,Earland,C., Robinson,J.:**
The effect of diagnostic radiopaque fluids used in disco-
graphy on chymopapain activity.
Spine 8: 8, 875-879 (1983)

59. **Nordby,E.J., Lucas,G.L.:**
A comparative analysis of lumbar disc disease treated by laminectomy or chemonucleolysis.
Clin Orthop 90: 110-129 (1973)
60. **Onofrio,B.M.:**
Injektion of chymopapain into intervertebral disc.
J Neurosurg 42: 384-388 (1975)
61. **Parkinson,D.:**
Late results of treatment of intervertebral disc disease with chymopapain.
J Neurosurg 59: 990-993 (1983)
62. **Philbin,D.M., Joss,J., Akins,C.W., Rosow,M.F., Kono,K., Schneider,R.C., Verlee,T.R., Sararese,J.:**
The use of H1 and H2 histamine antagonists with morphine.
Anesthesiology 55: 292-296 (1981)
63. **Pon,A., Puhlvers,E.:**
Die Interaktion von Chymopapain und Kontrastmittel - eine Initialstudie.
In: Chemonucleolyse Hrsg. Schleberger, Enke-Verlag (1986)
64. **Roberts,M.D.:**
Mortality rate of lumbar laminectomy for herniated intervertebral disc.
Presented at the annual meeting of the american association of neurological surgeons, San Francisco, Cal. (1984)
65. **Roggendorf,W., Brock,M., Gorge,H.H., Curio,G.:**
Morphological alterations of the degenerated lumbar disc following chemonucleolysis with chymopapain.
J Neurosurg 60: 518-522 (1984)

66. **Roizen,M.F., Horrigan,R.W., Frazer,B.M.**
Anesthesiology 54: 390 (1981)
67. **Roizen,M.F., Moss,J., Muldoon,S.M.:**
Illinois open trial of chymopapain.
In: Chemonucleolysis anaphylaxis, recognition and treatment publ. by Smith Laboratories, Chicago (1982)
68. **Roofe,P.G.:**
Innervation of annulus fibrosis and posterior longitudinal ligament.
Arch Neurol Psychiatry 44: 100-103 (1940)
69. **Rydevik,B., Branemark,P.J., Nordborg,C., Mc Lean,W.G., Sjostrand,J., Fogelberg,M.:**
Effects of chymopapain on nerve tissue.
Spine 1: 137-148 (1976)
70. **Salenius,P., Laurent,L.E.:**
Results of operative treatment of lumbar disc herniation. A survey of 886 patients.
Acta Orthop Scand 48 (6): 630-634 (1974)
71. **Von Salis-Soglio,G., Schmelzer,U.:**
Ein Jahr Chemonucleolyse mit Chymopapain - eine Zwischenbilanz.
In: Neuroorthopädie 3, Hrgs. D. Hohmann, Springer-Verlag (1985)
72. **Schepelmann,F., Greiner,L., Pia,H.W.:**
Complications following operation of herniated lumbar disc.
In: Advances in neurosurgery 4, 52-54, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg (1977)

73. **Schleberger,R., Steffen,R., Nitzschke,E.:**
Der Stellenwert der Diskographie bei der Chemonucleolyse.
In: Chemonucleolyse, Hrsg. R. Schleberger, Enke-Verlag
(1986)
74. **Schneider,R.C.:**
Statement from the American Association of Neurological
Surgeons. Position statements on chymopapain.
J Neurosurgery 42: 373 (1975)
75. **Schramm,J., Oppel,F., Umbach,W., Willenweber:**
Komplizierte Verläufe nach lumbalen Bandscheiben-
operationen.
Nervenarzt 49 (1): 26-33 (1978)
76. **Schwetschenau,P.R., Ramirez,A., Johnston,J., Barnes,E.,
Wiggs,Ch., Martins,A.N.:**
Double-blind evaluation of intradiscal chymopapain for her-
niated lumbar discs, early results.
J Neurosurgery 45: 622-627 (1976)
77. **Shealy,C.N.:**
Tissue reaction to chymopapain in cats.
J Neurosurgery 26: 327-330 (1967)
78. **Smith,L.:**
The development of chemonucleolysis, an overview.
In: Current concepts in chemonucleolysis, ed. J.C.Sutton
(1985)
79. **Smith,L.:**
Enzyme dissolution of the nucleous pulposus.
Nature 198: 1311-1312 (1963)

80. **Smith, L.:**
Enzyme dissolution of the nucleus pulposus in humans.
Jama 187: 177-180 (1964)
81. **Smith, L., Brown, J.E.:**
Treatment of lumbar intervertebral disc lesions by direct
injection of chymopapain.
J Bone Joint Surg. 49 B: 502-510 (1967)
82. **Smith, L.:**
Chemonucleolysis.
Clin Orthop 67: 72-80 (1969)
83. **Stephen, J.H.:**
The chymopapain clinical trials.
Neurosurgery 17: 107-110 (1985)
84. **Stern, I.J.:**
Biochemistry of chymopapain.
Clin Orthop 67: 42-49 (1969)
85. **Sussmann, B.J.:**
Inadequacies and hazards of chymopapain injections as
treatment for intervertebral disc disease.
J Neurosurgery 42: 389-396 (1975)
86. **Sutton, J.C.:**
Lumbar spine surgery, indications, techniques, failures and
alternatives, eds. Cauthen J.C., Williams and Wilkins, 128,
161 (1983)
87. **Sutton, J.C.:**
Canadian experience with chemonucleolysis.
In: Current concepts in Chemonucleolysis. Ed. J.C. Sutton,
167 (1985)

88. **Thomalske,G., Galow,W., Ploke,G.:**
Critical comments on a comparison of two series (1000 patients each) of lumbar disc surgery.
In: Advances in neurosurgery 4: 22-27, Springer-Verlag
Berlin, Heidelberg (1977)
89. **Thomas,L.:**
Reversible collapse of rabbit ears after intravenous papain
and prevention of recovery by cortison.
J Exp Med 104: 245-252 (1956)
90. **Tibbetts,J.C., Javid,M.:**
Chymopapain in the management of protruded lumbar disc syn-
drome.
Read before the American Association of Neurological sur-
geons meeting St. Louis, April (1974)
91. **Time magazine:** the great papaya fracas: does the fruit
extract really help back pain?
Time magazine, Febr. 27th, 51 (1978)
92. **Waldecker,B., Prömper,C.:**
Die Aussagekraft von Myelographie und Computertomographie
bei der primären Prolapsdiagnostik der Lendenwirbelsäule.
J Orthop 121: 374 (1983)
93. **Watts,C.:**
Complications of chemonucleolysis for lumbar disc disease.
Neurosurg 1 2-5 (1977)
94. **Watts,C.:**
Mechanism of action of chymopapain in ruptured lumbar disc
disease.
In: Clinical Neurosurgery, proceedings of the Congress of
Neurological surgeons, Williams and Wilkins, Toronto 33:
642-653 (1982)

95. **Watts,C., Hutchinson,G., Stern,J., Clark,K.:**
Comparison of intervertebral disc disease treatment by
chymopapain injection and open surgery.
J Neurosurg 42: 397-400 (1975)

96. **Williams,R.W.:**
Microlumbar discectomy. A conservative surgical approach to
the virgin herniated lumbar disc.
Spine 3 (2): 172-182 (1978)

97. **Williams,R.W.:**
The microsurgery of lumbar disc disease. Presented at the
meeting of the American Association of Neurological sur-
geons, Chicago (1973)

98. **Wilson,D.H., Harbaugh,R.:**
Microsurgical and standard removal of the protruded lumbar
disc. A comparative study.
Neurosurgery 8: 422-427 (1981)

99. **Wiltse,L.L., Widell,E.H., Yuan,H.A.:**
Chymopapain chemonucleolysis in lumbar disc disease.
Jama 233: 1164 (1975)

100. **Wiltse,L.L.:**
Chemonucleolysis in the treatment of lumbar disc disease.
Orthop Clin North Am 14 (3): 605-622 (1983)

101. **Yoshizawa,H., O'Brien,J.P., Smith,W.T., Trumper,M.:**
The neuropathology of intervertebral discs removed for
low-back pain.
J Pathol 132: 95-104 (1980)

102. **Zamorano,L.:**
Komplikationen der Chemonucleolyse in Deutschland.
Inaugural-Disseration, Neurochirurgische Universitäts-
klinik Steglitz, Berlin (1986)
103. **Zierski,J., Henss,M., Tonn,J.C.:**
Chymodiactin for lumbar chemonucleolysis in Germany.
In: Current concepts in chemonucleolysis. Ed: J.Carl
Sutton (1985)
104. **Zierski,J., Tonn,J.C.:**
Erfahrungen mit der Chemonucleolyse bei 120 Patienten.
In: Neuroorthopädie 3, Hrsg. D. Hohmann (1985)

Danksagung

Herrn Priv. Doz. Dr. med. P. Schmiedek danke ich für die Überlassung des Themas sowie die intensive Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchung und der Abfassung der Promotionschrift.

Herrn Prof. Dr. med. F. Marguth, Direktor der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum Großhadern der Ludwig Maximilians Universität München danke ich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Erika Schröck danke ich für ihre Geduld und Ausdauer bei der Ausführung der Schreibarbeiten.

Meiner lieben Frau Hansi schließlich danke ich für tatkräftige Hilfe und viel Geduld.

Tabellarischer Lebenslauf:

25.7.1956	geboren als Sohn der techn. Zeichn. Eva Laude, geb.Horn und des Dipl.Ing. Karl-Heinz Laude in Frankfurt/M.
1963 - 1976	Besuch der Freien Waldorfschule Frankfurt/M.
April 1976	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife mit großem Latinum
WS 1976	Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Essen
WS 1980	Fortführung des Medizinstudiums an der Universität Erlangen-Nürnberg
März 1980	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 1982	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Vom SS 1982 - WS 1983	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians Universität München Ableistung des prakt. Jahres am Klinikum Großhadern der Ludwig Maximilians-Universität München (Anästhesie, Chirurgie, Neurochirurgie) und am Städt. Krankenhaus Landshut (Innere Medizin)
Okt. 1982	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
22.12.1983	Approbation als Arzt

- Von Nov. 1983- Tätigkeit als Gastarzt in der Neurochir. Poli-
1984 klinik Großhadern der Ludwig Maximilians-Uni-
versität München
- Vom 1.5.1984- Tätigkeit an der Chirurgischen Abteilung des
31.1.1985 Kreiskrankenhauses Vilshofen als Assistenzarzt
- Vom 1.2.1985- Tätigkeit an der Neurochir. Poliklinik des
30.9.1986 Klinikums Großhadern der Ludwig Maximilians-
Universität München als Assistenzarzt
- Seit Okt. 1986 Praxisvertretung in der Landarztpraxis Dr.Klave
in 8371 Drachselried

